CLAUDIO SPINELLI
Cattedra di Chirurgia Pediatrica ed Infantile
Università di Pisa

TUMEFAZIONI E MALFORMAZIONI DEL COLLO IN ETÀ PEDIATRICA

DIAGNOSI, TERAPIA MEDICA E CHIRURGICA

Presentazione del

Prof. REMIGIO DOMINI
Prof. PAOLO MICCOLI
Prof. GIUSEPPE SAGGESE

Edizione a cura del

Dott. PAOLO SIGNORETTI

PICCIN

Ai miei Studenti

<< .... quando mi trovo in mezzo ai miei giovani,
credo oh come credo, al bello, al buono,
al grande, all’avvenire>>.

G. Carducci

Collaboratori

Arcidiacono Giuseppe, Dott.
Sez. Anestesia Pediatrica, Az. Ospedaliera Universitaria Pisana
(Anestesia nella chirurgia del collo)

Baisi Mariachiara, Dott.
U.O. Oncoematologia Pediatrica, Az.Ospedaliera Universitaria Pisana
(Le neoplasie cervicali primitive di interesse oncoematologico)

Berrettini Alfredo, Dott.
Chirurgia Pediatrica, Universita' del Sacro Cuore, Roma
(Cisti del dotto tireoglosso, La patologia tiroidea benigna)

Bertelloni Silvano Dott.
Clinica Pediatrica , Università di Pisa
(Epidemiologia e classificazione delle tumefazioni e malformazioni del collo)

Berti Edoardo, Dott.
Anatomia Patologica III, Università di Pisa
(Cisti dermoide ed epidermoidale)

Bertocchini Alessia, Dott. ssa
Chirurgia Pediatrica, Università degli Studi di Bologna
(Cisti e carcinoma del dotto tireoglosso, Neuroblastoma e sarcomi dei tessuti molli del collo)

Bertocchini Arianna, Dott. ssa
Chirurgia Pediatrica, Università degli Studi "Tor Vergata" di Roma
(Cisti, sinus e fistole branchiali, Emangiomi e malformazioni vascolari propriamente dette, Patologie delle paratiroidi)

Boldrini Antonio, Prof.
U.O. Neonatologia, Università di Pisa
(Linfoadeniti cervicali infettive)

Boni Giuseppe, Dott.
U.O. Medicina Nucleare,Università di Pisa
(Diagnostica medico-nucleare delle tumefazioni del collo)

Bruschini Luca, Dott.
U.O. Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
(Patologia delle ghiandole salivari)

Calcaprina Roberto, Prof.
Professore aggregato di Chirurgia, Università di Pisa
(La linfectomia cervicale nelle metastasi da carcinoma differenziato della tiroide)

Caramella Davide, Prof.
U.O. Radiologia, Università di Pisa
(Diagnostica per immagini delle tumefazioni del collo in età pediatrica)

Carfagnini Filomena, Dott.ssa
U.O.Radiologia, Ospedale di Rimini
(Semeiotica e metodologia clinica delle tumefazioni del collo)

Casaccia Germana, Dott. ssa
Chirurgia Pediatrica, Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù”, Roma
(L’esofagostomia cervicale)

Casazza Gabriella, Dott. ssa
U.O. Oncoematologia Pediatrica, Az.Ospedaliera Universitaria Pisana
(Le neoplasie cervicali primitive di interesse oncoematologico)

Cavicchi Camilla, Dott. ssa
U.O. Anestesia e Rianimazione, Ospedale di Rimini
(Gli accessi vascolari cervicali)

Cecchetto Giovanni, Prof.
Chirurgia Pediatrica, Università degli Studi di Padova
(Carcinoma differenziato della tiroide)

Cesaretti Graziano, Dott.
Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
(Il nodulo tiroide: diagnosi differenziale)

Collini Paola, Dott. ssa
Anatomia Patologica, Centro Tumori Milano
(Carcinoma differenziato della tiroide)

Consoli Vincenzo, Prof.
Ordinario di Ortopedia e Traumatologia, Università di Pisa
(Patologia ortopedica del collo)

Costanzo Sara, Dott.ssa
Chirurgia Pediatrica, Università di Pisa
(Carcinoma midollare della tiroide sporadico, familiare e MEN; Lipoblastoma e lipoblastomatosi)

Domenichelli Vincenzo, Dott.
U.O. Chirurgia Pediatrica, Ospedale di Rimini
(Gli accessi vascolari cervicali, Le tracheotomie e tracheostomie)

Della Porta Mauro, Dott.
Clinica Pediatrica, Università di Pisa
(Epidemiologia e classificazione delle tumefazioni e malformazioni del collo, Patologia tiroidea benigna)

Dòmini Marcello, Prof.
Chirurgica Pediatrica, Universita degli Studi di Bologna
(Fistola tracheo-esofagea isolata, Cisti e carcinoma del dotto tireoglosso, Cisti, sinus e fistole branchiali, Cisti dermoide ed epidermoide, Emangiomi e malformazioni vascolari propriamente dette, Neuroblastoma e sarcomi dei tessuti molli del collo, Le tracheotomie e tracheostomie, L'esofagostomia cervicale, Patologia ortopedica del collo)

Elisei Roberta, Dott.ssa
U.O. Endocrinonologia, Università degli Studi di Pisa
(Carcinoma midollare della tiroide sporadico, familiare e MEN)

Fattori Bruno, Dott.
U.O. Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
(Patologia delle ghiandole salivari)

Favre Claudio, Dott.
U.O. Oncoematologia Pediatrica, Az. Ospedaliera Universitaria Pisana
(Le neoplasie cervicali primitive di interesse oncoematologico)

Federici Silvana, Dott.
Direttore U.O. Chirurgia Pediatrica Ospedale di Rimini
(Semeiotica e metodologia clinica delle tumefazioni del collo, Fistola tracheo-esofagea isolata, Neuroblastoma e sarcomi dei tessuti molli del collo, Gli accessi vascolari cervicali)

Federico Giovanni, Prof.
Clinica Pediatrica, Università di Pisa
(Epidemiologia e classificazione delle tumefazioni e malformazioni del collo)

Gemmani Alda, Dott. ssa
U.O. Anestesia e Rianimazione, Ospedale di Rimini
(Gli accessi vascolari cervicali)

Genovesi Dario, Dott.
U.O. Medicina Nucleare, Az. Ospedaliera Universitaria Pisana
(Diagnostica medico nucleare delle tumefazioni del collo)

Giannotti Giulia, Dott. ssa
Chirurgia Pediatrica ed Infantile, Università di Pisa
(Cisti dermoide ed epidermoidale, Pilomatricoma (nodulo fibrocalcifico di Malerbe))

Ghionzoli Marco, Dott.
Chirurgia Pediatrica, Ospedale Pediatico " A. Mayer", Firenze
(La linfectomia cervicale nelle metastasi da carcinoma differenziato della tiroide)

Gozzini Sara, Dott. ssa
Chirurgia Pediatrica, Università "Tor Vergata" di Roma
(Cisti dermoide ed epidermoidale, Patologie delle paratiroidi)

Grosso Mariano, Dott.
U.O. Medicina Nucleare, Az.Ospedaliera Universitaria Pisana
(Diagnostica medico-nucleare delle tumefazioni del collo)

Iannelli Aldo, Prof.
Associato di Neurochirurgia Pediatrica, Università di Pisa
(Tumefazioni del collo di interesse neurochirurgico)

Inserra Alessandro, Dott.
Chirurgia Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma
(Carcinoma differenziato della tiroide, Neoplasie timiche)

La Rosa Anna Grazia, Dott. ssa
Sezione di Anestesia Pediatrica, Az. Ospedaliera Universitaria Pisana
(Anestesia nella chirurgia del collo)

Lima Mario, Prof.
Ordinario di Chirurgia Pediatrica, Università degli Studi di Bologna
(Neuroblastoma e sarcomi dei tessuti molli del collo)

Lioci Giuseppe, Dott.
U.O. Ortopedia e Traumatologia , Università degli Studi di Pisa
(Patologia ortopedica del collo)

Lupi Giancarlo, Dott.
Dipartimento di neuroscienze, Università di Pisa
(Tumefazioni del collo di interesse neurochirurgico)

Luzzato Claudia, Dott. ssa
Chirurgia Pediatrica, Università degli Studi di Padova
(Linfangiomi)

Macchia PierAntonio, Prof.
Ordinario di Pediatria, Università di Pisa
(Le neoplasie cervicali primitive di interesse oncoematologico)

Manca Gianpietro
U.O. Medicina Nucleare, Az. Ospedaliera Universitaria Pisana
(Diagnostica medico-nucleare delle tumefazioni del collo)

Marchesi Paolo, Dott.
Sezione di Anestesia Pediatrica, Az. Ospedaliera Universitaria Pisana
(Anestesia nella chirurgia del collo in età pediatrica)

Mariani Giuliano, Prof.
Ordinario di Medicina Nucleare, Università di Pisa
(Diagnostica medico-nucleare delle tumefazioni del collo)

Marsciani Alberto, Dott.
U.O. Pediatria, Ospedale di Rimini
(Semeiotica e metodologia clinica delle tumefazioni del collo)

Massart Francesco, Dott.
Clinica Pediatrica, Università di Pisa
(Linfoadeniti cervicali infettive)

Massimino Maura, Dott. ssa
U. O Pediatria, Centro Tumori Milano
(Carcinoma differenziato della tiroide)

Messina Mario, Prof.
Ordinario di Chirurgia Pediatrica, Università di Siena
(Emangiomi e malformazioni vascolari propriamente dette)

Montanari Gianfranco, Dott.
U.O. Anestesia e Rianimazione, Ospedale di Rimini
(Anestesia nella chirurgia del collo)

Mordenti Maurizio, Dott.
U.O. Chirurgia Pediatrica, Ospedale di Rimini
(Semeiotica e metodologia clinica delle tumefazioni del collo, Le tracheotomie e tracheostomie)

Nardi Margherita, Dott. ssa
Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
(Le neoplasie cervicali primitive di interesse oncoematologico)

Nardini Vincenzo, Dott.
U.O. Anatomia Patologica III. Università di Pisa
(Anatomia patologica delle tumefazioni del collo)

Orlandi Simone, Dott.
Chirurgia dell'Apparato Digerente, Università di Pisa
(Carcinoma midollare della tiroide sporadico familiare e MEN)

Ostumi M. Francesco, Dott.
Sezione di Anestesia Pediatrica, Az. Ospedaliera Universitaria Pisana
(Anestesia nella chirurgia del collo)

Pardi Mario, Dott.
Sezione di Anestesia Pediatrica, Az. Ospedaliera Universitaria Pisana
(Anestesia nella chirurgia del collo)

Parigi Gian Battista, Prof.
Associato di Chirurgia Pediatrica, Università di Pavia
(Lipoblastoma e lipoblastomatosi)

Patitucci Giuseppe, Dott.
U.O. Anatomia Patologica III, Università di Pisa
(Anatomia patologica delle tumefazioni del collo)

Pelusi Gabriella, Dott. ssa
U.O. Chirurgia Pediatrica, Ospedale di Rimini
(Le tracheotomie e tracheostomie, Gli accessi vascolari cervicali)

Pericoli Roberta, Dott. ssa
U.O. Pediatria, Ospedale di Rimini
(Semeiotica e metodologia clinica delle tumefazioni del collo)

Pingitore Raffaele, Prof.
Ordinario di Anatomia Patologica, Università di Pisa
(Anatomia patologica delle tumefazioni del collo)

Pintus Claudio, Dott.
Direttore U.O. Chirurgia Pediatrica, Università del "Sacro Cuore", Roma
(La patologia tiroidea benigna)

Placidi Giulia, Dott.
Clinica Pediatrica, Università di Pisa
(Epidemiologia e classificazione delle tumefazioni e malformazioni del collo)

Ratta Alberto, Dott.
U.O. Chirurgia Pediatrica, Ospedale di Rimini
(Gli accessi vascolari cervicali, Le tracheotomie e tracheostomie)

Rosati Marco, Dott.
Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Università di Pisa
(Patologia ortopedica del collo)

Rulli Francesco, Prof.
Associato di Chirurgia Generale, Università "Tor Vergata" di Roma
(Patologie della paratiroidi)

Saggese Giuseppe, Prof.
Ordinario di Clinica Pediatrica, Università di Pisa
(Epidemiologia e classificazione delle tumefazioni e malformazioni del collo)

Salemi Simonetta, Dott. ssa
Dipartimento di Radiologia, Università di Pisa
(Diagnostica per immagini delle tumefazioni del collo)

Scaglione Michelangelo, Dott.
Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi di Pisa
(Patologia ortopedica del collo)

Scarpellini Marcello, Dott.
U.O.Radiologia, Ospedale di Rimini
(Semeiotica e metodologia clinica delle tumefazioni del collo)

Severi Elisa, Dott. ssa.
Chirurgia Pediatrica ed Infantile, Universitàdi Pisa
(Lipoblastoma e lipoblastomatosi, Pilomatricoma (nodulo fibrocalcifico di Malerbe))

Signoretti Paolo, Dott
U.O. Chirurgia Pediatrica, Ospedale di Rimini
(Anatomia chirurgica del collo, Semeiotica e metodologia clinica delle tumefazioni del collo, Cisti, sinus e fistole branchiali, Fistola tracheo-esofagea isolata, La patologia tiroidea benigna; Emangiomi e malformazioni vascolari propriamente dette;Gli accessi vascolari cervicali, Le tracheotomie e tracheostomie; L'esofagostomia cervicale)

Soldani Paola, Prof. ssa
Anatomia Umana Normale, Università di Pisa
(Embriologia del collo, Anatomia chirurgica del collo)

Taddei Alessandra, Dr. ssa
Chirurgia Pediatrica Università del "Sacro Cuore", Roma
(La patologia tiroidea benigna)

Vecchi Vico, Prof.
Direttore U.O. Pediatria, Ospedale di Rimini
(Semeiotica e metodologia clinica delle tumefazioni del collo)

Vergnani Samanta, Dott. ssa
Chirurgia Pediatrica, Università di Pisa
(Anestesia nella chirurgia del collo, Gli accessi vascolari cervicali)

Volterrani Duccio, Dott.
U.O. Medicina Nucleare, Az. Ospedaliera Universitaria Pisana
(Diagnostica medico-nucleare delle tumefazioni del collo)

Zanon Giovanni Franco, Prof.
Ordinario di Chirurgia Pediatrica, Università degli Studi di Padova
(Linfangiomi)

Indice generale

PARTE I
Epidemiologia, Embriologia, Anatomia,
Semeiotica e Diagnostica Strumentale

PARTE II
Patologia cervicale malformativa

PARTE III
Le tumefazioni neoplastiche

PARTE IV
Linfoadeniti cervicali infettive

PARTE V
Patologie specialistiche

Prefazione

La presente monografia nasce dalla necessità di avere a disposizione, ogni volta che un bambino con una tumefazione del collo si presenta alla nostra osservazione, un testo con immagini chiare e descrizioni accurate che ci permetta in tempi brevi di orientarci verso precise scelte diagnostiche e terapeutiche.

Questo volume è un'integrazione tra due filoni specialistici pediatrici: quello chirurgico e quello medico. La monografia vuole fare chiarezza sulla diagnosi differenziale, spesso problematica, tra tumefazioni cervicali ad eziologia malformativa, neoplastica ed infettiva; vuole inoltre dare una indicazione chiara e puntuale su quelli che sono i trattamenti attuali più idonei sia medici che chirurgici.

Le immagini, ben selezionate dal nostro archivio fotografico, sono il risultato di una lunga esperienza della Scuola Chirurgica e Pediatrica della Nostra Università su tale patologia. Rilevante, alla realizzazione del volume, è stato il contributo dato dalle altre autorevoli Scuole Italiane di Chirurgia Pediatrica.

E' scaturito così un testo, unico nel suo genere, rivolto a Colleghi Specialisti e Specializzandi in Chirurgia Pediatrica, Chirurgia Generale e Pediatria. Esso desterà vivo interesse, sicuramente, anche tra gli studenti del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia.

CLAUDIO SPINELLI

Questo libro non si sarebbe mai potuto realizzare senza il contributo silenzioso ma importantitissimo dei miei Collaboratori, Medici strutturati e non. Un sentito grazie all'amico e collega instancabile Paolo Signoretti e a Eros Rossi per la preziosa collaborazione nella redazione definitiva della presente monografia. Desidero, infine, esprimere la mia gratitudine al Prof. Remigio Dòmini, non solo per avermi permesso di discutere con lui sull'organizzazione dei temi offrontati nei vari capitolo, ma anche per il rilevante contributo dato alla componente iconografica, rivavata dal Suo prestigioso archivio personale.

Prof. Claudio Spinelli

Presentazione

Ho sempre considerato ridondanti quelle prefazioni del genere "...*questo libro colma una lacuna*...." e pertanto, per coerenza, non mi esprimerò così in questa occasione, anche se stavolta, invece, la frase sarebbe molto appropriata. Infatti, non mi risulta esista un testo italiano dove si trovino compendiate tutte le patologie che interessino, in via primitiva o secondaria, la regione del collo o che solo attraverso un approccio cervicale possano essere diagnosticate o curate.

Si tratta di affezioni, congenite o acquisite, le più diverse fra loro, spesso distinte e distanti anche sotto l'aspetto eziopatogenetico. Si ha a che fare con patologie che, singolarmente considerate, sono piuttosto rare nell'infanzia: alcune veramente eccezionali. Ma pochi casi all'anno per ciascuna di loro giustificano l'utilità di questo libro quando un pediatra - medico o chirurgo che sia - si trovi di fronte a patologie situate in questo spazio anatomico.

Questo è un libro da leggere, non da "guardare": è scarno d'iconografia - volutamente ridotta all'essenziale - ma ricco di contenuti: come è per i quotidiani più accreditati, che privilegiano gli articoli di buone firme all'iconografia di sia pur eccellenti fotografi.

Complimenti a Claudio Spinelli per aver profuso la personale grande esperienza in questa opera editoriale avvalendosi anche della preziosa collaborazione di Paolo Signoretti e di Collaboratori molto qualificati.

Prof. Remigio Dòmini
Professore Emerito di Chirurgia Pediatrica
Università di Bologna

Presentazione

Nella tendenza crescente alla subspecializzazione chirurgica ci sembra davvero meritevole l'impegno che il Prof. Claudio Spinelli ha profuso nella stesura di questo testo che esplora in modo finalmente esaustivo una problematica che fino ad oggi non aveva mai trovato una organica sistemazione.

Le patologie malformative e soprattutto nodulari, infatti, attraversano discipline talora anche distanti fra loro: la visione che ci viene invece da questo testo è finalmente una visione unitaria e che tiene conto oltretutto di approfondimenti di anatomia patologica e di fisiopatologia che fanno del presente volume un'opera agile e di facile consultazione ma anche di importanti contenuti.

Non sembra azzardato prevedere, quindi, un facile successo editoriale per un testo che si colloca giustamente in una posizione trasversale rispetto ad interessi tanto medici quanto chirurgici nel più ampio contesto della pediatria.

Prof. Paolo Miccoli
Professore Ordinario di Chirurgia
Direttore del Dipartimento di Chirurgia
Università di Pisa

Presentazione

Il riscontro di tumefazioni del collo durante l'infanzia è un frequente motivo di consulenza pediatrica.

Molti sono infatti i processi patologici di natura congenita, infiammatoria e neoplastica che concorrono a provocare questo reperto clinico, la cui valutazione e gestione richiedono specifiche conoscenze per orientare il paziente verso precise scelte diagnostiche e terapeutiche.

Scopo di questo volume è quello di fornire ai pediatri, sia di famiglia che ospedalieri, ma anche a tutti i medici che nella loro pratica professionale si trovano a confrontarsi con i vari problemi di inquadramento clinico delle tumefazioni del collo, un aggiornamento di qualità sulle attuali conoscenze inerenti la fisiopatologia, la valutazione clinica ed il trattamento medico-chirurgico del bambino e dell'addolescente.

Prof. Giuseppe Saggese
Professore Ordinario di Pediatria
Direttore del Dipartimento di Pediatria
Università di Pisa
(Presidente della Società Italiana di Pediatria)

PARTE I[a]

Epidemiologia e classificazione delle tumefazioni e malformazioni del collo

Embriologia del collo

Anatomia chirurgica del collo

Anatomia patologica delle tumefazioni del collo

Semeiotica e metodologia clinica delle tumefazioni del collo

Diagnostica per immagini delle tumefazioni del collo

Diagnostica medico nucleare delle tumefazioni del collo

Capitolo 1

Epidemiologia e classificazione delle tumefazioni e malformazioni del collo

G. Federico, G. Placidi, S. Bertelloni, G. Saggese

Le tumefazioni del collo sono un reperto clinico di frequente riscontro durante tutta l'età evolutiva, la cui valutazione e gestione, indispensabile per stabilirne la natura e il trattamento, richiede conoscenze sia di embriologia ed anatomia della regione testa-collo, sia della patogenesi di specifiche entità patologiche.

La diagnosi differenziale delle tumefazioni del collo comprende una spettro molto ampio di lesioni che vanno dalle forme congenite, a quelle infettive e neoplastiche, anche se queste ultime rappresentano un rilievo molto raro in età evolutiva [1].

In generale, nell'età pediatrica, le lesioni infiammatorie sono più frequenti di quelle malformative che, a loro volta, sono più comuni di quelle neoplastiche [2].

La classificazione topografica distingue due regioni del collo, una mediana e una laterale, separate dal margine mediale del muscolo sternocleidomastoideo. Il muscolo trapezio, invece, rappresenta il limite posteriore della regione laterale e separa quest'ultima dalla regione nucale.

Le tumefazioni della regione mediana sono, nella maggior parte dei casi, di natura disembriogenetica (cisti del dotto tireoglosso, cisti dermoidi).Quelle della regione laterale sono molto più frequenti e vengono distinte in tumefazioni linfonodali (adenopatie) e non linfonodali. Le tumefazioni non linfonodali sono meno frequenti e possono essere dovute alla presenza di cisti branchiali (disembriogenetiche), laringocele (dilatazione del ventricolo di Morgagni) o patologie vascolari (Tabella 1.1).

Le adenopatie costituiscono la causa più frequente di tumefazione cervicale (circa il 70% dei casi); un dato non sorprendente se si pensa che circa il 50% del tessuto linfatico dell'organismo è presente nel collo e che le vie aereo-digestive costituiscono la principale porta attraverso cui l'ambiente esterno entra in contatto con il corpo umano.

Le tumefazioni congenito-malformative rappresentano il 20% di tutte le tumefazioni, il 30% è rappresentato dalle tumefazioni neoplastiche il restante 50% dalle tumefazioni infiammatorie e infettive.

Nel neonato quest'ordine di frequenza non viene rispettato.

In questa età sono infatti più frequenti le malformazioni vascolari, le formazioni di tessuto linfatico ectopico, i teratomi, le cisti dermoidi e le cisti del dotto tireoglosso, localizzate tipicamente sulla linea mediana al di sotto dell'osso ioide [3].

Tabella 1.1. *Classificazione delle principali tumefazioni e malformazioni del collo in età pediatrica.*

Tipo di lesione	**Regione mediana**	**Regione laterale**
CONGENITE	Cisti del dotto tireoglosso* Cisti dermoidi	Cisti branchiali* Laringocele Igroma cistico
NEOPLASIE BENIGNE	Adenoma follicolare tiroideo	Adenoma delle paratiroidi Lipoma, Neuroma, Teratoma, Emangioma
NEOPLASIE MALIGNE	Tiroide - ca. follicolare.	Linfona di Hodgkin, Linfoma nonHodgkim Neoplasie delle ghiandole salivari Metastasi
INFETTIVE/ INFIAMMATORIE	Tiroiditi Ranula	Adenopatie reattive Tonsilliti Mononucleosi, AIDS, M. di Kawasaki Linfoadenopatia granulomatosa TBC, Toxoplasmosi Malattia da graffio di gatto Sarcoidosi Scialoadeniti/scialolitiasi

(*) lesioni più frequenti

TUMEFAZIONI CONGENITO-MALFORMATIVE

ANOMALIE BRANCHIALI

La mancata o incompleta involuzione dell'apparato branchiale e i suoi difetti di sviluppo producono una serie di anomalie che si manifestano alla nascita o nelle epoche successive della vita. Gli archi branchiali (4 paia bilateralmente) nell'embrione di 4-8 settimane sono predisposti alla formazione dell'area cervicofaciale laterale; una loro incompleta chiusura genera formazioni cistiche o fistole che si approfondiscono dalla cute della regione laterale del collo, a varia altezza a seconda della loro origine, fino alla regione dell'orecchio interno, del faringe o della tiroide.

I seni, le fistole ed i residui cartilaginei degli archi branchiali sono generalmente osservabili sin dalla nascita o dalla prima infanzia, mentre le cisti branchiali compaiono in età più avanzata, poiché è necessario un certo periodo di tempo affinchè vengano distese dalle secrezioni che vi si accumulano all'interno[4, 5].

Le lesioni che derivano dal primo solco branchiale si osservano nella regione sottomandibolare e preauricolare. I residui del secondo arco branchiale sono molto più frequenti di quelli del primo, rappresentando il 90% di tutte le anomalie branchiali e si osservano a livello del margine anteriore dello sternocleidomastoideo. La persistenza di residui del sistema branchiale inferiore è molto più rara, essendo <2% (III e IV arco branchiale). Poiché l'apparato branchiale è pari, situato cioè in entrambi i lati del corpo

dell'embrione, e' comprensibile come queste manifestazioni siano spesso bilaterali (10-15% dei casi). Il 10% dei pazienti ha una storia familiare positiva per la presenza di residui branchiali in uno o più parenti [5].

Le fistole e le cisti laterali del collo sono leggermente più frequenti nel maschio; le fistole sono più frequenti nei primi cinque anni di vita e sboccano più spesso lungo il margine anteriore dello sternocleido-mastoideo, nel suo terzo inferiore. Il tragitto si estende in alto e può giungere fino al faringe, la fistola può essere completa con un orifizio esterno ed uno interno o incompleta, con un solo orifizio, in genere esterno. Le fistole, che nel 10% dei casi si presentano in sede bilaterale, si individuano per l'emissione di materiale mucoso filante, che può divenire purulento per il sopraggiungere di un'infezione (20% dei casi)[5,6].

Le cisti branchiali, più evidenti nella seconda e terza infanzia, si manifestano come tumefazioni a carico della porzione laterale del collo, situate medialmente alla regione craniale del muscolo sternocleidomastoideo (triangolo carotideo). Si presentano come una tumefazione intermittente o persistente del collo che può talvolta andare incontro ad infezione. Il loro contenuto è liquido o finemente corpuscolato. Differiscono tra loro per localizzazione, origine e sintomatologia. Secondo la più recente classificazione si riconoscono due tipi di cisti. Le cisti di tipo I derivano dalla prima tasca branchiale, sono di origine ectodermica e di raro riscontro (17%). Sono localizzate sempre nel triangolo sottomandibolare, in prossimità del polo inferiore della ghiandola parotide, più spesso a destra. L'età di diagnosi si situa abitualmente nei primi anni di vita [7].

Le cisti di tipo II (amigdaloidee), che derivano dalla seconda tasca branchiale per il mancato riassorbimento del seno cervicale, sono di più frequente riscontro (60-80%). Non sono quasi mai presenti alla nascita, ma si rendono visibili in età giovanile o adolescenziale. Più frequenti a destra, bilaterali nel 10% dei casi, queste sono localizzate sempre sul bordo anteriore del muscolo sternocleidomastoideo, a livello del suo terzo superiore. Hanno un accrescimento lento e possono restare per lungo tempo ignorate. Talora le cisti si rendono evidenti in concomitanza di un'infezione rinofaringea, con la comparsa di una tumefazione fissa, elastica, fluttuante e non dolorosa, che deforma la regione latero-cervicale. Macroscopicamente, le cisti laterali del collo si presentano come formazioni rotondeggianti simili a una nocciola, con un diametro che può variare da 1 a 10 cm; nel 25% dei casi è il loro interessamento flogistico che le rende manifeste. La superficie può essere liscia o mammellonata, di consistenza dura o pastosa[4,7].

CISTI DEL DOTTO TIREOGLOSSO

Rappresentano le tumefazioni più frequenti della regione mediana del collo. La migrazione dell'abbozzo della tiroide dal pavimento del faringe nella regione mediana del collo determina la formazione del dotto tireoglosso, che, al termine di tale processo, viene riassorbito. La persistenza di una qualsiasi porzione del dotto può diventare la sede di formazione di cisti nella regione compresa tra la linea mediana del collo e la base della lingua.

Queste cisti si presentano di solito nei primi cinque anni di vita, ma possono essere riscontrate in qualsiasi età con la stessa incidenza tra i due sessi. Nella maggior parte dei casi si osservano nei bambini o negli adolescenti come masse asintomatiche a livello dell'osso ioide o inferiormente, della grandezza variabile da 5 mm a 3 cm, ricoperte da cute di aspetto normale, di consistenza duro-elastica, fissa sui piani profondi. Un segno patognomonico è lo spostamento verticale della tumefazione che accompagna il movimento legato alla deglutizione e alla protrusione della lingua. Contrariamente alle cisti branchiali, quelle del dotto tireoglosso spesso compaiono dopo un'infezione del tratto superiore delle vie respiratorie. Nel 30% dei casi possono infettarsi: la cute sovrastante si

arrossa, la tumefazione aumenta di volume e diventa dolente[6, 7].

La diagnosi differenziale si deve porre con:

1- le cisti dermoidi, che sono meno voluminose, di consistenza più dura, mobili sui piani profondi e non seguono i movimenti della deglutizione;

2- con la linfadenite mediana che si presenta in genere in regione sottomentoniera;

3- con il tessuto tiroideo ectopico, dovuto ad un arresto di discesa della tiroide, che non si posiziona nella sua sede normale.

CISTI DERMOIDI E TERATOMI

Le cisti dermoidi e teratoidi sono cause rare di tumefazioni cervicali e vengono classificate in base alla loro composizione.

Le cisti dermoidi originano da elementi ectodermici che restano inclusi nella regione cervicale per un errore dello sviluppo embrionale; sono composte da mesoderma e ectoderma e possono contenere follicoli piliferi, ghiandole sebacee e sudoripare.

La loro incidenza è maggiore nei bambini al di sotto dei dieci anni di età.Si osservano spesso sulla linea mediana o paramediana, sono lesioni di consistenza dura, mobili, frequentemente asintomatiche, che non si elevano con la protrusione della lingua. Possono subire complicanze infettive, spesso a causa di traumi locali ripetuti. Per la loro presentazione mediana possono essere scambiate per cisti del dotto tireoglosso, talvolta non riconosciute neppure in sede intraoperatoria, e alcune possono coinvolgere l'osso ioide. Il trattamento consiste nella semplice escissione[6 - 8].

I teratomi derivano da cellule germinali indifferenziate, capaci di differenziarsi in strutture appartenenti ai tre foglietti embrionari. Sono lesioni rare, che unitamente alle cisti epidermoidi, costituiscono circa l'1,5% dei tumori intracranici, pur essendo i più comuni tumori encefalici dei neonati. La maggioranza dei teratomi si presenta nei bambini al di sotto dei nove anni, ma il 20% compare tra i 16 ei 18 anni. Sono comunque di più frequente riscontro nel primo anno di vita, a localizzazione prevalentemente mediana e con dimensioni maggiori delle cisti dermoidi, e per tale motivo possono causare talvolta sintomi compressivi aereodigestivi. Nel 20% dei casi sono associate a polidramnios materno, che spesso può condurre alla diagnosi ecografica prenatale di queste lesioni. Le lesioni sono solitamente dotate di capsula e scarsamente vascolarizzate[8].

LARINGOCELE

Si tratta di una malformazione di più frequente riscontro nell'adulto, rappresentando nell'età evolutiva una rara causa di tumefazione laterale del collo. Deriva verosimilmente da un'anomalia di sviluppo del sacco laringeo, che subisce uno slargamento cui contribuisce anche il successivo intrappolamento di aria. Il laringocele si divide in interno, esterno e misto.

L'interno è confinato al laringe ed è dovuto ad una distensione del sacco, solitamente a livello delle false corde vocali; si manifesta unicamente con raucedine e distress respiratorio e non dà origine a tumefazioni.

Il laringocele esterno protrude attraverso il legamento tiro-ioideo a livello dell'entrata del nervo laringeo superiore. La lesione si presenta come una massa soffice e comprimibile nella regione laterale del collo, che può espandersi in seguito ad un aumento di pressione intralaringea. La forma mista di laringocele possiede caratteristiche proprie di quello interno ed esterno. L'identificazione di questa lesione è agevole con la tomografia computerizzata. Nei bambini il laringocele asintomatico non necessita di trattamento, mentre i casi sintomatici e il laringopiocele, una complicanza infettiva del laringocele, richiedono l'escissione chirurgica [7 -9].

TIMO ECTOPICO CERVICALE

Rara causa di massa cervicale, dà origine a cisti che devono comunque essere prese in

considerazione nella diagnosi differenziale delle tumefazioni del collo nel bambino. Possono trovarsi a qualsiasi livello lungo il tragitto di migrazione del timo, dall'angolo mandibolare al mediastino superiore.

Queste formazioni ectopiche sono generalmente dovute ad un arresto di tale migrazione, ad un sequestro di tessuto timico in una regione anomala, o ad una mancata involuzione del tessuto di connessione [5].

La cisti solitamente è di consistenza soffice, multilobulata, con dimensioni che variano da 1 a 15 cm. Si presenta più frequentemente sul lato sinistro del collo (60-70%), nel 20-30% a destra e sulla linea mediana o a livello del faringe nel 5-7% dei pazienti. La sede più frequente è anteriore, a livello del terzo medio dello sternocleidomastoideo, potendosi spesso estendere fino allo spazio retrofaringeo. Circa il 50% delle cisti timiche ectopiche si continuano con il timo mediastinico direttamente, o attraverso residui vestigiali o tramite un cordone solido.

La maggior parte delle lesioni sono asintomatiche, raramente sono causa di sintomi respiratori o di disfagia dovuti alla compressione della trachea e/o dell'esofago.

MALFORMAZIONI VASCOLARI E LINFATICHE

Le tumefazioni vascolari del collo in età evolutiva sono essenzialmente dovute a emangiomi e a malformazioni vascolari.

Gli emangiomi rappresentano la neoplasia più comune dell'infanzia e si osservano tipicamente alla nascita o nei primi mesi di vita. Prediligono il sesso femminile e si localizzano più frequentemente a livello parotideo. Hanno una rapida crescita iniziale, cui segue un periodo di quiescenza e di successiva involuzione, fino alla scomparsa completa nel 70% dei casi entro i 7 anni di età. Durante la fase di crescita nell'emangioma si ritrovano cellule endoteliali a rapida proliferazione e una significativa presenza di mastociti. Raramente questa neoformazione coinvolge e compromette strutture ossee e cartilaginee.

A seguito della scomparsa spontanea della lesione, il ricorso alla correzione chirurgica è riservato ai casi in cui la cute presenti un certo grado di atrofia a seguito dell'involuzione dell'emangioma. La loro conformazione è di tipo cavernoso e spongioso.

Gli emangiomi cavernosi sono solitamente di dimensioni maggiori e hanno una più spiccata tendenza a coinvolgere i tessuti circostanti, condizione che rende l'involuzione spontanea meno probabile.

Gli emangiomi sottoglottici possono essere associati a emangiomi cutanei.

In presenza di una lesione vascolare associata a stridore è indispensabile eseguire un'accurata valutazione delle vie aeree [5, 6].

Nel caso di emangiomi che danno origine a complicazioni, può essere indicata una terapia steroidea (2-3 mg/Kg/die di prednisone per os). Per gli emangiomi complicati che non rispondono alla terapia con cortisone è necessario ricorrere al trattamento chirurgico [8, 9].

Le malformazioni vascolari sono presenti alla nascita e crescono a mano a mano con il bambino. Consistono in una progressiva dilatazione delle strutture venose, e possono causare talvolta erosione e distruzione ossea.

In alcuni casi, soprattutto nelle localizzazioni cranio-facciali, gli angiomi piani manifestano nel corso degli anni un'inusuale tendenza all'accrescimento che produce una marcata iperplasia del derma e del tessuto sottocutaneo, associata ad una caratteristica dilatazione del letto capillaro-venulare sottoepidermico. Si tratta della lesione conosciuta come "Port wine stain" o angioma piano iperplastico, malformazione molto comune che coinvolge le strutture capillari e che all'esame clinico si presenta come una chiazza di consistenza fibrosa e colorito rosso-violaceo, particolarmente scuro, spesso ricoperta da placche o formazioni vegetanti di aspetto polipoide [9].

Le malformazioni arterovenose sono clinicamente riconoscibili da altre masse della regione della testa e del collo per la loro

pulsatilità apprezzabile alla palpazione e per la presenza di un soffio vascolare percepibile all'auscultazione.

I linfangiomi sono cisti a partenza dai vasi linfatici che si trovano isolate dal normale tragitto di drenaggio nel sistema linfatico. Istologicamente si classificano in tre tipi sulla base delle dimensioni degli spazi linfatici: il tipo capillare semplice, formato da piccoli e molteplici capillari linfatici; il linfangioma cavernoso, formato da dotti linfatici di maggiori dimensioni, e il cistico (igroma cistico) formato da cavità con dimensioni da qualche centimetro ad alcuni millimetri.

Sono lesioni poco frequenti, che si presentano abitualmente già alla nascita o durante i primi mesi di vita e che comunque si rendono manifeste nel 90% dei casi entro i due anni. Si riscontrano con la stessa incidenza nel maschio e nella femmina e hanno localizzazione prevalente nel triangolo posteriore del collo, dove la massa ha limitate possibilità di espandersi e compare quindi come una massa asintomatica di aspetto voluminoso, di consistenza molle, comprimibile e non dolorabile alla palpazione.

Quando si localizzano invece nel triangolo anteriore, l'ostruzione delle vie aeree da compressione è un'eventualità abbastanza frequente.

La regressione spontanea è rara e l'escissione chirurgica, in particolare delle lesioni ostruenti, è il trattamento di scelta. La frequenza di recidiva è abbastanza alta a causa della scarsa delimitazione capsulare[7,9].

TUMEFAZIONI INFIAMMATORIE E INFETTIVE

LINFOADENITI

Le adenopatie, come già accennato possono essere fondamentalmente di due tipi:

1-flogistiche; 2-neoplastiche.

Le adenopatie **flogistiche** sono causate da un episodio infettivo che avviene in un territorio tributario ai linfonodi interessati. Vi sono anche malattie infettive sistemiche che possono dare linfoadenopatie generalizzate, quali ad esempio la mononucleosi o la rosolia.

Le adenopatie flogistiche sono generalmente dolenti (in quanto la capsula del linfonodo viene distesa rapidamente) e i linfonodi interessati sono mobili.

Le infezioni e le infiammazioni dei linfonodi cervicali sono la causa più comune di tumefazioni del collo in età evolutiva. Linfonodi cervicali palpabili sono presenti nel 40% dei bambini, e di questi il 55% non hanno necessariamente un'infezione che li sostiene.

Inoltre, la presenza di linfonodi asintomatici e di diametro inferiore a 1 cm può essere considerata un reperto normale nei bambini fino a 12 anni.

La linfadenite infettiva è un'evenienza estremamente comune nei primi dieci anni di vita. La sede più frequente delle linfadeniti è quella sottomandibolare o cervicale profonda. L'eziologia può essere virale, batterica, fungina, parassitaria.

Le forme più frequenti sono quelle virali da adenovirus, rhinovirus e enterovirus. Sono condizioni usualmente autolimitanti e si associano a una sintomatologia delle vie respiratorie superiori.

Una sintomatologia più imponente è causata dal virus di Ebstein Barr (EBV), che oltre all'importante linfadenite cervicale, ma anche generalizzata, provoca tipicamente un'angina essudativa, in presenza di epatosplenomegalia più o meno costante.

Le adeniti cervicali da CMV e HIV presentano caratteristiche cliniche simili e la terapia è sintomatica.

Le linfadeniti batteriche si manifestano seguendo una prevalenza età-specifica, in quanto molti microrganismi colpiscono con maggior frequenza alcune fasce di età. In epoca neonatale e nel primo anno di vita le infezioni più comuni sono quelle da Stafilococco Aureus e da Streptococco di gruppo B, tra 1 e 4 anni di età prevalgono le infezioni da

Streptococco di alfa-emolitico di gruppo A e da St. aureus, mentre tra 5 e 15 anni sono più frequenti le infezioni da batteri anaerobi e da Toxoplasma [14].

Nelle infezioni batteriche la linfoadenopatia può essere associata a malessere generale e febbre. Nella maggior parte dei casi la sintomatologia regredisce in 4-6 settimane dopo un ciclo di 10 giorni di terapia con antibiotici beta-lattamasi resistenti. In assenza di risposta a tale terapia è indicato eseguire un'indagine con ago aspirato per escludere altre diagnosi.

LINFOADENITI GRANULOMATOSE

Sono infezioni che si sviluppano lentamente e in modo subdolo nell'arco di settimane o mesi, in presenza di segni e sintomi sistemici scarsamente rappresentati. I linfonodi si presentano di consistenza dura, con una certa fissità rispetto alla cute, e la suppurazione è frequente. Gli agenti patogeni possono essere il Mycobacterio tipico o atipico, l'actimomicete, la Bartonella henselae (malattia da graffio di gatto), o possono rientrare in un quadro di sarcoidosi.

Le **micobacteriosi atipiche** colpiscono principalmente i bambini con un'età compresa tra 1 e 4 anni e coinvolgono solitamente un numero limitato o un unico linfonodo del triangolo anteriore del collo. Il linfononodo interessato è solitamente voluminoso, di consistenza dura e il paziente lamenta dolenzia della cute sovrastane, che assume un caratteristico colore violaceo. Raramente sono presenti febbre o sintomi sistemici. Il Micobacterio atipico non risponde ai soli farmaci antitubercolari tradizionali e richiede un'associazione con altri agenti chemioterapici. La suppurazione è un evento frequente, per cui molto spesso si ricorre al drenaggio chirurgico.

La **malattia da graffio di gatto** interessa principalmente la fascia di età compresa tra 5 e 15 anni. Colpisce i linfonodi preauricolari e sottomandibolari monolateralmente. Può esordire con lieve febbre e malessere generale, ma la sintomatologia, inclusa la linfoadenopatia, di solito va incontro a remissione spontanea in qualche settimana o in un mese e solo nel 10% dei pazienti si verifica suppurazione che necessita di drenaggio chirurgico. Per il carattere autolimitante della malattia, la terapia antibiotica di solito non è necessaria. Nel caso in cui questa si renda necessaria possono essere utilizzati macrolidi e aminoglicosidi [9, 12].

ASCESSI

Si sviluppano più frequentemente negli spazi parafaringei e retrofaringei. Si tratta solitamente di infezioni polimicrobiche, che includono sia i batteri aerobi quali Stafilococco, Streptococco, Neisseria, sia anaerobi come i Bacterioidi, Fusobacterium e Peptostreptococco.

Il gold standard per la diagnosi degli ascessi profondi del collo è la tomografia computerizzata eseguita con mezzo di contrasto, in quanto permette una precisa localizzazione anatomica con una valutazione dei rapporti con le strutture circostanti, in particolare con i vasi maggiori del collo.

La sindrome di Lemierre è una tromboflebite settica della vena giugulare interna, che viene classicamente considerata una complicanza di una tonsillite non adeguatamente trattata, ma può rientrare anche nella classificazione degli ascessi del collo. I pazienti presentano febbre settica e una voluminosa tumefazione di un lato del collo.

MALATTIA DI KAWASAKI

La malattia di Kawasaki è una vasculite multisistemica di eziologia sconosciuta che colpisce prevalentemente i bambini al di sotto dei 5 anni. La diagnosi è clinica e si basa su sei criteri di cui cinque devono essere soddisfatti: 1- febbre elevata, remittente per almeno 5 giorni; 2- iniezione congiuntivale, 3- eritema della mucosa orale e faringea, 4- eritema e desquamazione palmare e plantare; 5-rash

eritematoso polimorfo; 6-linfoadenopatia cervicale non suppurativa, solitamente unilaterale.

La vasculite è autolimitamte ma può causare danni cardiaci permanenti per la formazione di aneurismi coronarici in circa il 20% dei pazienti non trattati.

TIROIDITI

Sono dovute ad un aumento flogistico della ghiandola tiroide che è responsabile del suo aumento di volume.

La tiroidite linfocitaria cronica, o tiroidite autoimmune di Hashimoto, è la causa più frequente di malattia della tiroide nei bambini e adolescenti, rappresentando anche la causa più comune di ipotiroidismo giovanile [4]. A tipica eziologia autoimmune organo-specifica, si caratterizza istologicamente per l'infiltrazione linfocitaria della tiroide. Il 90% dei pazienti risulta positivo per la presenza nel siero di anticorpi antiperossidasi tiroidea.

Questa patologia è da 4 a 7 volte più frequente nelle femmine rispetto ai maschi, può manifestarsi già nei primi 3 anni di vita ma diventa più comune dopo i 6 anni e raggiunge un'incidenza massima durante l'adolescenza.

Il gozzo può comparire in maniera insidiosa, il volume può variare da lieve a marcato ma solitamente la tiroide si presenta diffusamente ingrossata, fissa e dolente. A parte gli eventuali sintomi da compressione, la maggior parte dei bambini affetti è clinicamente eutiroidea e asintomatica.

Il decorso clinico è variabile. Il gozzo può scomparire spontaneamente oppure persistere per anni mentre il paziente rimane eutiroideo. Una significativa percentuale dei pazienti, inizialmente eutiroidei, sviluppa gradualmente, in un arco di mesi o anni, una condizione di ipotiroidismo.

Altre forme più rare sono rappresentate dalla tiroidite suppurativa acuta, dalla tiroidite non suppurativa subacuta (malattia di de Quervain) e dalla tiroidite di Riedel [13].

TUMEFAZIONI NEOPLASTICHE

Le adenopatie **neoplastiche** si distinguono in primitive (linfomi) e secondarie (metastasi). Tra le adenopatie neoplastiche, quelle metastatiche sono le più frequenti. Rappresentano l'invasione del linfonodo da parte di cellule tumorali a partenza da una neoplasia delle vie aereo-digestive superiori o della tiroide. I linfonodi si presentano duri, non dolenti (se non sono state invase strutture algogene, come la tonaca più esterna dei vasi adiacenti), fissi sui piani superficiali e profondi se il tumore ha già invaso la capsula linfonodale, ancorando così il linfonodo alle strutture adiacenti[10, 11].

LINFOMI

I linfonodi sono delle neoplasie primitive dei linfociti e possono presentarsi come una linfoadenopatia isolata, inizialmente anche non associata ad una sintomatologia sistemica che, quando presente, è costituita da febbre, sudorazione notturna e perdita di peso.

Sono molto più frequenti i linfomi di Hodgkin con un incidenza di 3-8 nuovi casi ogni 100.000 bambini di età inferiore a 15 anni all'anno; presentano un picco di incidenza nella seconda decade di età e una prevalenza nel sesso femminile con un rapporto maschi/ femmine di 2:1.

I linfomi non-Hodgkin sono di più raro riscontro in sede cervicale; prediligono infatti sedi extra-linfonodali, presentandosi con una frequenza di 4-10 nuovi casi/100000/anno, con un picco di incidenza a 7-11 anni di età e una prevalenza nel sesso maschile con un rapporto maschi/femmine = 3:1).

I linfonodi sede di linfoma si presentano come delle tumefazioni indolenti, perché la lesione neoplastica causa una distensione progressiva della capsula linfonodale, e mobili[15].

Sono una delle affezioni neoplastiche più frequenti in età pediatrica e in giovane età.

Circa l'80% dei soggetti affetti da morbo di Hodgkin ha una tumefazione cervicale. Il progressivo ingrandimento di una massa laterale nel collo è spesso l'unico segno di interessamento della regione cervicale. La massa è solitamente di volume modesto, ha consistenza dura e gommosa. Inoltre, la presenza di una sintomatologia clinica caratterizzata da febbre, epatosplenomegalia e adenopatia diffusa avvalora ulteriormente il sospetto di linfoma. Il test diagnostico di scelta è la biopsia eseguita per aspirazione con ago sottile, che permette anche la caratterizzazione istologica del linfoma stesso. La valutazione diagnostica include anche l'esecuzione di una tomografia computerizzata della regione testa-collo, del torace e dell'addome, oltre alla biopsia midollare [10, 15].

TUMORI DELLE GHIANDOLE SALIVARI

Le tumefazioni compaiono abitualmente nella regione sottoauricolare o anteriormente all'orecchio, in regione sottomandibolare o all'angolo della mandibola. I tumori benigni sono solitamente asintomatici, mentre quelli maligni hanno un rapido accrescimento e possono causare fissazione della cute e sintomi legati al coinvolgimento dei nervi cranici faciale e ipoglosso. Si presentano con la stessa frequenza nei maschi e nelle femmine, e in età pediatrica il 60-70% delle manifestazioni sono maligne [16].

TUMORI NEUROGENICI

Tra i tumori che derivano dalle creste neurali, i più frequenti in regione cervicale sono quelli che originano dalle cellule di Schwann. L'incidenza è aumentata nelle sindromi neurofibromatose. I casi sporadici sono rari in pediatria, soprattutto nella prima infanzia, manifestandosi con maggior frequenza in tarda adolescenza e in età adulta. Sono tumori solidi benigni, si presentano più frequentemente nello spazio parafaringeo. Sono solitamente masse uniche, a crescita lenta, non sono dolorabili e all'esame fisico della cavità orale è possibile osservare la deviazione mediale della tonsilla.

I tumori a partenza dal nervo vago possono provocare raucedine e/o paralisi delle corde vocali, mentre quelli della catena del simpatico possono associarsi alla sindrome di Corner[16].

TUMORI TIROIDEI

Le neoplasie tiroidee, sia maligne che benigne, se pur rare nel bambino, rappresentano una causa di tumefazione della regione anteriore del collo. Sono due volte più frequenti nelle femmine rispetto ai maschi con il picco di massima incidenza che si manifesta tra 7 e 12 anni. Prevalgono i carcinomi ben differenziati, che nel 50-90% dei casi hanno caratteristiche istologiche papillari e nel 7-20% follicolari. Nella forma papillare al momento della diagnosi sono già presenti linfonodi metastatici nel 15% dei casi, mentre oltre il 90% dei pazienti ha micrometastasi[14].

Bibliografia

1. Wright ST: Evaluation and managment of pediatric neck masses. Grand round presentation, UTMB, Dept of Otolaringology 2003.
2. Fuloria M, Kreiter S: The newborn examination: part I. American Fam Phisician 2001;65:61-68.
3.Fuloria M, Kreiter S: The newborn examination: Part I. Emergencies and common abnornalities involving the skin, head, neck, chest, and respiratory and cardiovascular system. American Fam Phisician 2002; 65:61-68.
4.Todd NW. Common congenital anomalies of the neck. Surgical anatomy and embryology. Vol 73 (4), August 1993.
5.Cunningham MJ. The Management of Congenital Neck Masses. American Journal of Otolaryngology. Vol 13 (2): 78-92. March-April 1992.
6.Connolly, A.A.P, MacKenzie K: Paediatric Neck Masses a Diagnostic Dilemma.The Journal of Laryngology and Otology. Vol 111: 541-545. June 1997.
7.Koeller, K.K., Alamo, L., Adair, C.F., Smirniotopoulos, J.G: Congenital cystic masses of the neck: radiologic-pathologic correlation. RadioGraphics. Vol 19(1): 121-146-1999.
8.Telander RL, Filston HC: Review of head and

neck lesions in infancy and childhood. Surg Clin North Am. 1992 Dec; 72(6): 1429-47.

9.Park YW: Evaluation of neck masses in children. American Fam Physician. 1995 Jun; 51(8):1904-12.

10.Liu, E.S., Bernstein, J.M., Sculerati N., and Wu, H.C. Fine needle aspiration biopsy of pediatric head and neck masses. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. Vol 60(2): 135-140. August 2001.

11.Sakai O, Curtin HD, Romo LV, Som PM: Lymph node pathology. Beningn proliferative, lymphoma, and metastatic disease. Radiol Clin North Am. 38(5): 979-98. Sep 2000.

12.Lee CA: Kawasaki disease: J Pediatr Surg. 2003 Nov; 38(11): 1574-80.

13.Foley TP jr, Abbassi V, Copeland KC, et al: Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. N Engl J Med 1999; 23:330-446.

14.Leung AKC, Robson WL: Childhood cervical lymphadenopathy. Journ Ped Health Care 2004 Jan; 1: 3-7.

15.Weber AL, Rahemtullah A, Ferry JA. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: clinical, pathologic, and imaging evaluation. Neuroimaging Clin N Am. 2003 Aug; 13(3): 371-92.

16.Chindia ML, Dimba E: Neural tumours of the head and neck. J Insur Med. 2003;35(2):125-7.

Capitolo 2

Embriologia del collo

P. Soldani

Le formazioni più tipiche nello sviluppo della testa e del collo sono rappresentate dagli archi branchiali o faringei, che compaiono nella IV e V settimana di sviluppo e danno quell'aspetto caratteristico al primo tratto dell'intestino primitivo, detto appunto intestino branchiale o faringeo. Questo tratto dell'intestino primitivo, posto nella regione ventro caudale della testa, si estende dalla membrana bucco-faringea (che si perfora alla fine della IV settimana) fino al diverticolo tracheobronchiale. Ha la forma di un imbuto appiattito in senso dorso-ventrale, con la parte più ampia disposta trasversalmente, che inizia in alto a fondo cieco; nell'insieme descrive una leggera curva a concavità ventrale. Sulla parete si sviluppano simmetricamente da ciascun lato, per moltiplicazione e migrazione di cellule, addensamenti di mesenchima che prendono il nome di archi faringei o branchiali; interposti tra gli archi sulla superficie esterna si formano delle invaginazioni dell'ectoderma, dette solchi faringei, che hanno direzione dorso ventrale e sono approssimativamente paralleli (Fig. 1.2). Di faccia a ciascun solco l'endoderma forma un certo numero di infossamenti, le tasche faringee, dirette lateralmente e dorsalmente, tra loro non parallele. Gli archi faringei degli embrioni umani all'inizio sono simili agli archi branchiali dei pesci, ma nell'embrione umano le tasche che penetrano nel mesenchima, a differenza che nei pesci, non stabiliscono un'aperta comunicazione con i solchi esterni, rimanendone separate da sottili membrane ecto-endodermiche (lamine otturanti di His).

Nell'embrione umano si sviluppano cinque archi branchiali che corrispondono al 1°, 2°, 3°, 4°, 6° del primitivo corredo della linea evolutiva che ha condotto ai vertebrati terrestri; il 5° arco nell'embrione umano non si forma mai, oppure si forma come un rudimentale abbozzo che rapidamente regredisce. Gli archi branchiali si formano in successione craniocaudale: il primo arco si forma al 22° giorno, il secondo e il terzo compaiono in successione al 24° giorno, il quarto e il sesto al 29° giorno.

ARCO FARINGEO TIPICO

Ciascun arco faringeo consiste di uno scheletro di tessuto mesenchimale, ricoperto da epitelio. L'epitelio può essere completamente ectodermico come nel primo arco, o ectodermico esternamente ed endodermico internamente come per gli altri archi. Quindi il

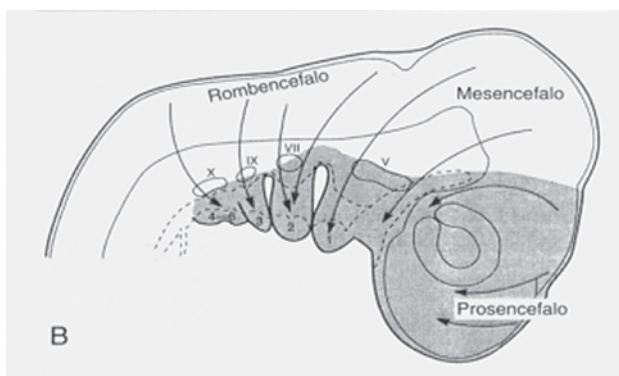



Figura 1.2. *Rappresentazione schematica delle vie di migrazione delle cellule della cresta neurale dall'encefalo anteriore, dal mesencefalo e dall'encefalo posteriore fino agli archi faringei e alla faccia.*

primo arco, che si sviluppa in direzione rostrale rispetto alla membrana bucco-faringea, è in sostanza costituito solo da ectoderma, formando la maggior parte della faccia, mentre gli altri archi faringei contribuiscono a formare le strutture del collo. Ciascun arco contiene un elemento scheletrico centrale, costituito da cartilagine, da abbozzi di muscoli striati, innervati da un nervo cranico specifico di ciascun arco ed inoltre presenta anche un' arteria dell'arco (arco arterioso aortico) (Fig. 2.2). Il mesenchima per la formazione della regione della testa e del collo deriva dal mesenchima parassiale, dalla lamina laterale del mesoderma e da cellule della cresta neurale. La maggior parte delle cartilagini che si formano negli archi faringei si sviluppa dalle cellule originate dalla cresta neurale, benchè le cartilagini del 4° e 6° arco sembra derivino dal mesenchima della lamina laterale. Il mesenchima della cresta neurale si condensa ed in seguito condrifica completamente o in parte. La **cartilagine** dell'arco può rimanere tale, andare incontro ad ossificazione endocondrale, o essere inglobata all'interno di ossa membranose che si formano per ossificazione diretta (intramembranosa) di mesenchima.

La cresta neurale dà origine anche a legamenti, tendini, al tessuto connettivo degli archi e al derma. Il mesenchima parassiale dei somitomeri e dei somiti occipitali dà origine alla muscolatura striata degli archi; **i componenti muscolari** di ciascun arco sono innervati dal ramo di un nervo cranico specifico per quell'arco e dovunque le cellule muscolari migrino, trascinano con loro il proprio nervo.

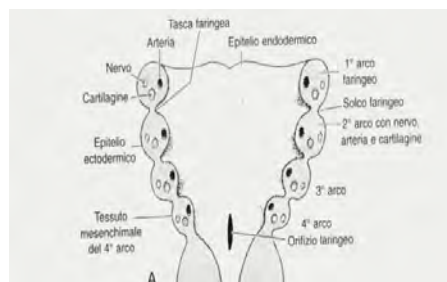
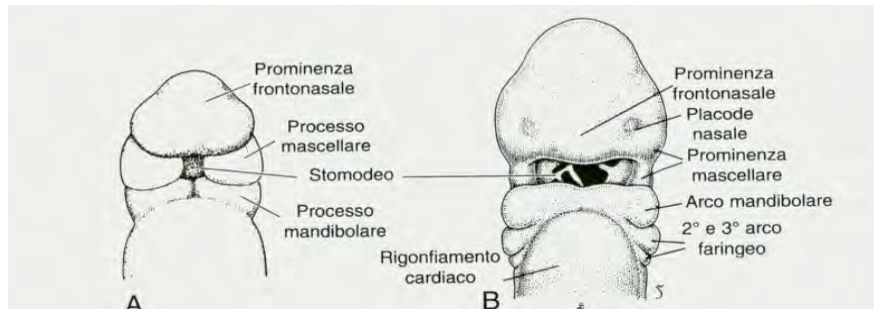
Figura 2.2. *Disegno schematizzato degli archi faringei. Ciascun arco possiede una componente cartilaginea, un nervo, un'arteria e una porzione muscolare.*

Quindi anche se i mioblasti migrano a distanza dagli archi, assumendo nuove funzioni, l'origine di queste masse muscolari può essere desunta dalla loro innervazione. I **nervi** emergono dall'adiacente romboencefalo ed entrano direttamente nell'estremità dorsale degli archi: sono tipici nervi misti, la cui componente motoria va ad innervare la muscolatura striata degli archi e quella sensitiva, costituita da fibre afferenti della

Figura 3.2. *Veduta frontale di un embrione di circa 24 giorni. Lo stomodeo è circondato da 5 sporgenze mesenchimali.*

sensibilità generale e speciale, si porta alla pelle e alle mucose di questa regione. Ciascun arco presenta inoltre una propria **componente arteriosa,** l'arco aortico, che si forma per vasculogenesi, cioè per migrazione in loco di mesenchima angioblastico e successivo sviluppo di vasi, o per angiogenesi, cioè gemmazione dell'endotelio di vasi preesistenti. Il sistema arterioso degli archi all'inizio assume la forma di una specie di canestro, formato da cinque paia di arterie, che originano dal tronco arterioso, attraversano gli archi faringei per connettersi alle due aorte dorsali, che caudalmente si fondono a formare l'aorta discendente.

Il collo si forma a spese del secondo, terzo, quarto e sesto arco faringeo, mentre il primo (arco mandibolare), come abbiamo già detto, contribuisce a formare la faccia e non verrà quindi trattato in questo contesto (Fig. 3). Lo sviluppo e le dimensioni degli archi che formano il collo si riducono tanto più quanto l'arco che si considera è inferiore.

SECONDO ARCO FARINGEO

L'elemento cartilagineo del 2° arco (cartilagine di Reichert) nella sua estremità dorsale si separa e rimane compreso nella cavità timpanica in via di formazione, come staffa. Nella parte successiva la cartilagine dà origine al processo stiloideo, al legamento stiloioideo, al piccolo corno e al margine craniale del corpo dell'osso ioide. I muscoli stapedio, stiloioideo, e ventre posteriore del digastrico rimangono ancorati allo scheletro ioideo, mentre i muscoli dell'espressione facciale, il platisma, e l'auricolare perdono le loro connessioni originarie.

TERZO ARCO FARINGEO

La cartilagine del 3° arco ossifica con un processo endocondrale, per formare le grandi corna e la porzione inferiore del corpo dell'osso ioide. La muscolatura è limitata al muscolo stilofaringeo innervato dal nervo glossofaringeo, il nervo del terzo arco.

QUARTO E SESTO ARCO FARINGEO

Il mesenchima del 4° e 6° arco faringeo dà origine alla laringe: in particolare dal 4° arco ha origine la cartilagine tiroidea ed anche le aritenoidee, le corniculate, le cuneiformi, mentre la cartilagine cricoidea può derivare dal 6° arco. L'epiglottide si forma nell'eminenza ipobranchiale, ispessimento mediano del terzo e quarto arco, e non da una cartilagine branchiale. I muscoli che si sviluppano dal 4° arco sono i costrittori della faringe, il cricotiroideo e l'elevatore del velo del palato.

Questi muscoli sono innervati dal ramo laringeo superiore del nervo vago, nervo del 4° arco. I muscoli intrinseci della laringe derivano dal 6° arco e sono innervati dal ramo ricorrente del nervo vago, nervo del 6° arco.

SOLCHI FARINGEI

Come già detto gli archi faringei sono separati tra loro all'esterno da solchi ectodermici e all'interno da tasche endodermiche. E' interessante notare che i solchi, fatta eccezione per il primo, non arrivano alla linea medioventrale; di conseguenza tra le estremità ventrali degli archi rimane una superficie triangolare, l'area mesobranchiale, con l'apice rivolto verso l'arco mandibolare e la base che si continua nella parete ventrale del tronco. Le modificazioni che interessano i solchi faringei esternamente determinano la formazione della superficie liscia del collo. La porzione dorsale del primo solco penetra nel mesenchima sottostante, dando origine all'epidermide del meato acustico esterno. Gli altri tre solchi faringei normalmente si obliterano durante lo sviluppo. Un'attiva proliferazione del 2° arco (processo opercolare), che si fonde caudalmente con il rigonfiamento cardiaco, ricopre infatti i solchi successivi, che rimangono racchiusi in una cavità rivestita da epitelio ectodermico, il seno cervicale laterale, in cui si trovano in gran parte affondati il terzo e quarto arco faringeo. Questa cavità in genere scompare rapidamente per aderenza delle sue pareti, ma può avvenire che il processo opercolare non si saldi interamente alla parete del corpo formando una fistola cervicale, che lascia residui del secondo, terzo, quarto solco in contatto con la superficie attraverso un sottile canale. Una fistola situata nella superficie laterale del collo può fornire il drenaggio ad una cisti cervicale laterale, la quale rappresenta il residuo del seno cervicale ed in particolare dei detriti tegumentari che rappresentano il terzo e quarto arco non utilizzati e quindi atrofici. La maggior parte delle cisti e delle fistole cervicali esterne hanno sede nella regione carotidea, subito davanti al muscolo sternocleidomastoideo. In alcuni casi la cisti rimane in comunicazione con la faringe tramite una fistola cervicale interna, che di solito si apre nel derivato embrionale della seconda tasca, cioè a livello della tonsilla palatina. Nel caso in cui la comunicazione tra il seno cervicale e la faringe si stabilisca a livello della terza e quarta tasca branchiale, l'orifizio di comunicazione interno si apre a livello del seno piriforme.

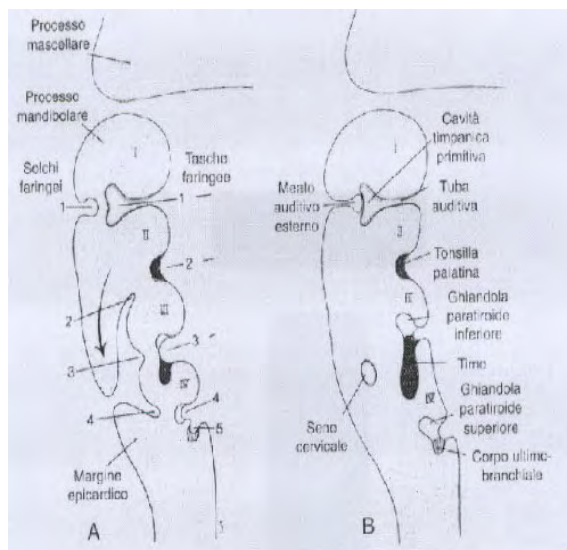



Figura 4.2. *A. Rappresentazione schematica dello sviluppo dei solchi e delle tasche faringee. Il secondo arco cresce al di sopra del terzo e del quarto, coprendo cosi' il secondo, il terzo e il quarto solco faringeo. B. I residui del secondo, terzo e quarto solco faringeo formano il seno cervicale, che normalmente si oblitera.*

TASCHE FARINGEE

La vicinanza tra ectoderma ed endoderma permane a livello del primo solco e prima tasca, dove si formerà la membrana timpanica. La prima tasca forma un diverticolo peduncolato, il recesso tubotimpanico, che si differenzia per dare origine, nella parte distale, alla cassa del timpano e nella parte prossimale più ristretta alla tuba uditiva. A livello degli altri solchi e tasche, la proliferazione del mesenchima causa l'allontanamento dell'ectoderma dall'endoderma. La proliferazione dell'epitelio della seconda tasca faringea nel mesenchima sottostante forma la primitiva tonsilla palatina, che successivamente viene infiltrata da tessuto linfoide. Alla V settimana, la terza e la quarta tasca faringea presentano alle loro estremità distali un'espansione ventrale e una dorsale (Fig. 4). L'epitelio della espansione dorsale della terza tasca si differenzia nella ghiandola paratiroide inferiore, mentre l'espansione ventrale forma il timo. Questi abbozzi ghiandolari perdono la loro connessione con la faringe e migrano verso la loro sede definitiva. L'epitelio della parte dorsale della quarta tasca forma la ghiandola paratiroide superiore. Sempre durante la V settimana, caudalmente alla quarta tasca, compare una piccola invaginazione, che molti embriologi considerano come quinta tasca. Questa invaginazione viene popolata da cellule epiteliali, che formano gli abbozzi del corpo ultimo branchiale. Questi si staccano presto dalla parete della faringe e migrano per andare a impiantarsi nella superficie dorsale della ghiandola tiroide, dove si differenziano nelle cellule C (parafollicolari) che producono calcitonina.

Altre formazioni, oltre a quelle fino a qui menzionate, si sviluppano dall'intestino faringeo e più precisamente dalla sua superficie ventrale: la ghiandola tiroidea, la lingua, che si sviluppa con il suo corpo al davanti e con la radice al di dietro del punto di origine dell'abbozzo tiroideo e la doccia laringotracheale, che compare al confine tra la regione mesobranchiale e l'intestino del tronco. L'intestino faringeo, dopo avere dato origine a organi diversi, che si sono differenziati dalle sue pareti laterali in corrispondenza delle tasche branchiali e dalla sua superficie ventrale, rimane a costituire la maggior parte del pavimento della bocca e la faringe.

TIROIDE

Il primo abbozzo della ghiandola tiroide compare alla fine della IV settimana, come un ispessimento mediano dell'endoderma del pavimento della faringe, tra la prima e la seconda tasca faringea, nel punto indicato successivamente dal foro cieco della lingua (Fig. 5.2). Questo ispessimento presto forma un diverticolo bilobato alla sua estremità caudale, differenziandosi nel condotto tireoglosso e nel corpo della ghiandola. Il diverticolo discende al davanti dell'osso ioide e delle cartilagini laringee, per raggiungere nella VII settimana la sua posizione definitiva davanti alla trachea. Il condotto tireoglosso si oblitera e scompare, ma tratti di questo dotto talora persistono a livello della linea mediana del collo (in posizione linguale, sovraioidea, retroioidea, infraioidea) sottoforma di una cisti tireoglossa chiusa, oppure di un seno tireoglosso aperto verso la superficie del collo. Raramente un frammento di tessuto tiroideo si stacca dal resto dell'abbozzo durante la discesa della ghiandola e forma un'isola di tessuto tiroideo ectopico, situato più comunemente alla base della lingua, subito sotto il foro cieco (tiroide linguale).

PARATIROIDI

La differenziazione del tessuto paratiroideo avviene, quando l'embrione raggiunge 8-10mm, a partire dall'endoderma della 3º e 4º tasca branchiale. Le ghiandole paratiroidi derivano dalla porzione bulbare dorsale della III (paratiroidi inferiori) e IV (paratiroidi superiori) tasca faringea, durante la V settimana di gestazione.

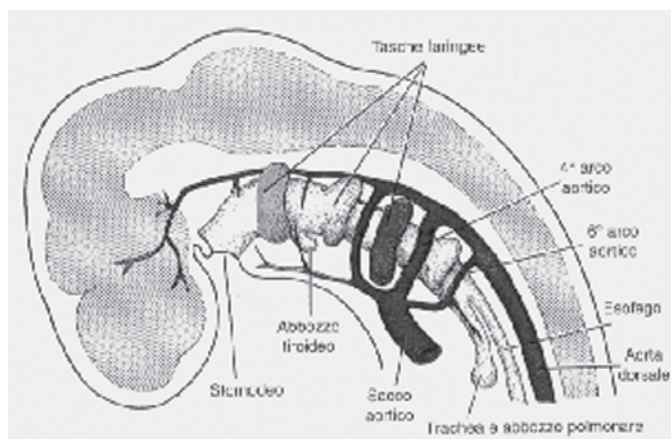



Figura 52. *Disegno delle tasche faringee rappresentate come diverticoli dell'intestino anteriore. Notare anche l'abbozzo della ghiandola tiroide e gli archi aortici.*

Le paratiroidi inferiori migrano, insieme al timo (che prende origine dalla porzione ventrale della III tasca faringea) caudalmente, andandosi a posizionare caudo-lateralmente rispetto alla ghiandola tiroide, mentre le paratiroidi superiori restano in posizione più craniale.

TRACHEA

Dall'inizio e durante tutta l'ottava settimana, appaioni gli abbozzi da 16 a 20 cartilagini tracheali a forma di C. Questi abbozzi mesenchimali si trasformano in cartilagine, con direzione cranio-caudale, verso la decima settimana. Solo il rivestimento epiteliale e le ghiandole della trachea derivano dall'entoderma. Il rivestimento comincia a divenire ciliato a 10 settimane, con le ciglia che battono verso la laringe. A 12 settimane le ghiandole mucose cominciano ad apparire con direzione cranio-caudale. Alla fine del 5° mese sono riconoscibili tutte le maggiori caratteristiche microscopiche. La trachea infantile differisce nelle forma da quella adulta perchè è corta e stretta rispetto alla laringe che è relativamente grande. Questa differenza di dimensione persiste per diversi mesi dopo la nascita.

TIMO

Esso origina da due propaggini epiteliali che si formano dalla parte inferiore del terzo arco branchiale. L'abbozzo primordiale è nel collo, ma poi discende fino a mediastino anteriore passando dietro la tiroide e al muscolo sternocleidomastoideo; durante questa discesa possono rimanere intrappolati residui di tessuto timico che col tempo possono dare luogo a formazione di cisti o degenerare in neoplasie maligne. Verso la nona settimana di gestazione le cellule staminali linfoidi che nascono dal sacco vitellino e dal fegato colonizzano l'abbozzo timico dando così inizio alla differenziazione dei timociti. La normale e definitiva divisione in regione corticale e midollare si avrà alla XX settimana di gestazione.

Bibliografia

1.Johnston MC: Embryology of the head and neck. In: McCarthy JG, ed. Plastic Surgery. Vol. 4. Philadelphia: WB Saunders; 1990: 2451-2495.

2.Langman J: Medical Embryology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1981.

3.Moore KL, Schmitt W, Persaud TVN: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. WB Saunders; 1998.

4.O'Rahilly R: Human Embryology and Teratology. Wiley-Liss 1996.

5.Lamesch A, Capesius C, Theisen-Aspesberro MC. Cervical thymic cysts in infants and children. Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb. 1988;125 Spec No:12-5

6.Bajaj Y, Dunaway D, Hartley BE. Surgical approach for congenital midline cervical cleft. J Laryngol Otol. 2004 Jul;118(7):566-9.

7.Mahomed A, Youngson G. Congenital lateral cervical cysts of infancy. J Pediatr Surg. 1998 Sep;33(9):1413-5

8.Vermeire VM, Daele JJ. Second branchial cleft-pouch set fistulae, sinuses and cysts in children. Acta Otorhinolaryngol Belg. 1991;45(4):437-42

9.Jeyakumar A, Hengerer AS. Various presentations of fourth branchial pouch anomalies. Ear Nose Throat J. 2004 Sep;83(9):640-2, 644.

10.Stone JA, Figueroa RE. Embryology and anatomy of the neck. Neuroimaging Clin N Am. 2000 Feb;10(1):55-73,

11.Branstetter BF 4th, Weissman JL. Normal anatomy of the neck with CT and MR imaging correlation. Radiol Clin North Am. 2000 Sep;38(5):925-40

12.Williams DW 3rd. An imager's guide to normal neck anatomy.Semin Ultrasound CT MR. 1997 Jun;18(3):157-81

13.Zadvinskis DP, Benson MT, Kerr HH, Mancuso AA, Cacciarelli AA, Madrazo BL, Mafee MF, Dalen K. Congenital malformations of the cervicothoracic lymphatic system: embryology and pathogenesis. Radiographics. 1992 Nov;12(6):1175-89.

Capitolo 3

Anatomia chirurgica del collo

C. Spinelli, P. Soldani, P. Signoretti

Il collo è la porzione del tronco che unisce la testa al torace. I limiti superiori del collo sono costituiti da una linea che seguendo il margine inferiore del corpo della mandibola fino al suo angolo, passa per il processo mastoideo e la linea nucale superiore, raggiungendo la protuberanza occipitale esterna. I limiti inferiori sono rappresentati in avanti dal margine superiore dello sterno e delle due clavicole e indietro da una linea convenzionale che unisce le due articolazioni acromio-clavicolari al processo spinoso della settima vertebra cervicale. Il collo ha la forma di un tronco di cono appiattito dall'avanti all'indietro, con la base maggiore rivolta in basso. La sua altezza corrisponde alla lunghezza della porzione cervicale della colonna vertebrale, mentre le altre dimensioni dipendono dallo sviluppo delle masse muscolari e del tessuto adiposo sottocutaneo. Il collo è la parte più mobile del tronco: esso può compiere movimenti di flessione, estensione, inclinazione laterale e torsione.

Topograficamente il collo si distingue in due regioni: quella posteriore, regione della nuca, è la porzione più elevata della regione spinale e non verrà trattata in questo contesto, e la regione anteriore del collo o collo propriamente detto, situata davanti ad un piano frontale esteso dai processi trasversi delle vertebre al margine anteriore del muscolo trapezio. In una sezione trasversa il collo appare costituito in avanti dagli involucri cutanei e dai piani muscolo fasciali (figure 1,2.3) ; indietro dal rachide, rivestito anteriormente dalla fascia cervicale profonda con i muscoli prevertebrali e posteriormente dalle parti molli superficiali della regione della nuca. Questo manicotto delimita un ampio spazio connettivale, distinto in due spazi laterali che contengono vasi e nervi del collo ed uno spazio mediano viscerale, che contiene le ghiandole tiroide e paratiroidi, il condotto laringo-tracheale e il condotto faringo-esofageo. Circonda tutti questi organi un tessuto cellulo-adiposo, che in alcuni punti si addensa per formare delle guaine fibrose, oppure rimane lasso per facilitare i movimenti degli organi circostanti.

Nel collo si distinguono due regioni laterali, la regione sternocleidomastoidea o carotidea e quella sopraclavicolare, e due anteriori, la regione sovraioidea e quella sottoioidea. Attraverso queste regioni si accede in un ampio spazio connettivale del collo suddiviso in uno spazio viscerale impari mediano e negli spazi vascolari laterali.

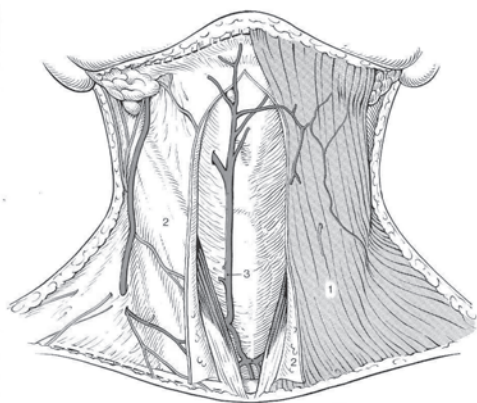



Figura 1.3*. Regione cervicale mediana. 1, platisma; 2, fascia cervicale superficiale; 3, vena giugulare anteriore.*

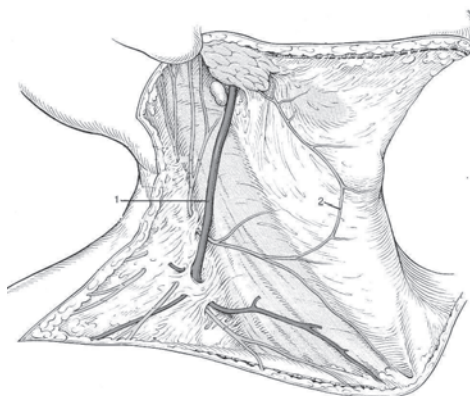



Figura 2.3. *Regione cervicale laterale. 1, vena giugulare esterna; 2, ansa cervicale.*

La **regione sovraioidea** è limitata sui lati dai margini anteriori dei muscoli sternocleidomastoidei; in basso da una linea orizzontale passante per l'osso ioide ed in alto dal margine inferiore del corpo della mandibola; questi due limiti superiore e inferiore si estendono fino al margine anteriore dei suddetti muscoli. Il piano profondo della regione è rappresentato dal muscolo miloioideo. Questa regione ha la forma di un triangolo a base inferiore che nella flessione, posizione di esplorazione, ha una forma concava e nella estensione, posizione operatoria, diventa convessa. Nella regione sovraioidea possono essere esplorati i linfonodi sottomentonieri, al di sotto della sinfisi e i linfonodi sottomandibolari e la ghiandola stessa al di sotto della metà posteriore del corpo della mandibola. Partendo dall'esame del piano superficiale osserviamo la cute molto estensibile, che può essere facilmente sollevata in pieghe. Il tessuto connettivo sottocutaneo comunica con quello delle regioni vicine e perciò le infiammazioni che si originano a questo livello si propagano facilmente a distanza. Il muscolo platisma è presente in questa regione solo con i suoi fasci superiori; le arterie che vascolarizzano la fascia superficiale sono piccoli rami delle arterie sottomentali e le vene costituiscono le radici delle vene giugulari anteriori. Questi vasi e i nervi motori e sensitivi sono superficiali. La fascia sopraioidea è una dipendenza della fascia cervicale superficiale. Si fissa in alto al margine inferiore della mandibola, in basso all'osso ioide e lateralmente si porta fino al margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo, dove forma un sepimento, il setto interghiandolare o sottomandibolo-parotideo che si porta in alto fino all'angolo della mandibola, separando la loggia parotidea da quella sottomandibolare. La fascia in corrispondenza della metà posteriore del corpo della mandibola si sdoppia formando la loggia sottomandibolare. Sotto alla fascia sopraioidea troviamo dalla superficie in profondità quattro muscoli che hanno in comune un'inserzione sull'osso ioide: il digastrico, lo stiloioideo, il miloioideo e lo ioglosso. La ghiandola sottomandibolare si trova sopra all'ansa che si forma tra il ventre anteriore e posteriore del digastrico e inferiormente all'angolo che il muscolo miloioideo forma con la faccia interna della mandibola. La loggia osteofibrosa che accoglie la ghiandola sottomandibolare è costituita in parte da un prolungamento della fascia sopraioidea che

ricopre i muscoli ioglosso e miloioideo; in questa parete supero-mediale è presente un interstizio attraverso il quale passano il prolungamento della sottomandibolare con il suo condotto escretore, il nervo ipoglosso e la vena linguale che si portano verso la ghiandola sottolinguale. Le altre pareti della loggia sottomandibolare sono quella supero-laterale costituita dalla faccia interna della mandibola (che sotto la linea miloioidea presenta appunto la fossetta sottomandibolare) e quella infero-laterale formata dalla stessa fascia sopraioidea raddoppiata all'esterno dai piani superficiali, sottocutaneo con il muscolo plastisma e la cute. I linfonodi della regione sopraioidea sono principalmente disposti nella loggia sottomandibolare dove si distinguono linfonodi superficiali, posti tra la faccia laterale della ghiandola e la parete della loggia e linfonodi profondi situati tra la ghiandola e il piano muscolare profondo. Questi linfonodi ricevono i linfatici della faccia, delle gengive, della lingua e del pavimento della bocca. Nella regione sopraioidea sono presenti anche 3-4 linfonodi sottomentali compresi tra i ventri anteriori dei muscoli digastrici, sulla faccia inferiore del muscolo miloioideo; questi ricevono i linfatici del labbro inferiore, del mento e della gengiva inferiore. I vasi ed i nervi profondi della regione sopraioidea sono posti sotto alla fascia. L'arteria facciale attraversa la regione con direzione obliqua dal basso in alto ed in avanti decorrendo sulla superficie mediale dei muscoli digastrico e stiloioideo e prende intimo rapporto con la superficie mediale della ghiandola sottomandibolare, per poi incrociare il margine inferiore della mandibola e penetrare nella regione della faccia. Tra i rami della arteria facciale ricordiamo la sottomandibolare che si distribuisce alla ghiandola e la sottomentale che segue da dietro in avanti la mandibola esternamente al muscolo miloioideo; si anastomizza con l'arteria sottolinguale, ramo della linguale e questo permette che la circolazione della lingua si ristabilisca dopo la legatura delle arterie linguali. L'arteria linguale non appartiene alla regione sopraioidea ma presenta rapporti importanti per la pratica chirurgica, perché la legatura di questa arteria si attua attraverso questa regione, in particolare attraverso due spazi triangolari di Beclard e di Pirogoff, che sono situati rispettivamente dietro e davanti al ventre posteriore del digastrico. La vena faciale prende rapporto con la superficie laterale della ghiandola sottomandibolare e si immette in corrispondenza della regione carotidea nel tronco tiro-linguo-faciale insieme alla vena linguale che attraversa la regione sopraioidea insieme al nervo ipoglosso e al dotto sottomandibolare, in rapporto con la superficie laterale del muscolo ioglosso. Il nervo ipoglosso raggiunge la regione incrociando medialmente il ventre posteriore del muscolo digastrico e quindi si porta orizzontalmente in avanti accompagnando la vena linguale in rapporto con la faccia laterale del muscolo ioglosso.

La **regione sottoioidea** ha la forma di un triangolo a base superiore. Con la palpazione è facile apprezzare i limiti della regione che sono rappresentati in alto dall'osso ioide, lateralmente dai margini anteriori dei muscoli sternocleidomastoidei ed inferiormente dall'incisura giugulare dello sterno. La porzione inferiore di questa regione presenta una depressione, la fossetta soprasternale che aumenta durante l'inspirazione. Sulla linea mediana è presente l'osso ioide, il condotto laringo-tracheale sul quale è applicata la ghiandola tiroide. Tra il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo e la cartilagine tiroidea è presente una depressione detta solco carotideo, nella quale è possibile apprezzare le pulsazioni dell'arteria carotide comune. La regione sottoioidea è costituita nei piani superficiali dalla cute sottile e mobile sui piani sottostanti, il sottocutaneo con i vasi e i nervi superficiali ed il muscolo platisma situato nelle parti laterali superiori della regione. In un piano più profondo osserviamo lo strato muscolo-fasciale rappresentato dalla fascia sottoioidea, dipendenza della fascia cervicale superficiale, che inferiormente si divide in due

foglietti che si fissano al labbro anteriore e posteriore del margine superiore del manubrio dello sterno. I due foglietti delimitano uno spazio detto soprasternale che contiene la porzione inferiore delle vene giugulari anteriori e spesso anche linfonodi soprasternali. Sotto alla fascia cervicale superficiale si trova uno strato muscolare formato dai muscoli sottoioidei, i quali sono compresi in uno sdoppiamento della fascia cervicale media. Questa fascia si estende da un muscolo omoioideo all'altro, si inserisce in alto all'osso ioide e in basso va a fissarsi sui punti ossei che delimitano l'orifizio superiore del torace, continuandosi con delle espansioni sui grossi vasi della base del collo che contribuisce a mantenere beanti. I muscoli sottoioidei di un lato sono separati da quelli del lato opposto da un interstizio di forma losangica, che risulta dalla obliquità di tali muscoli. Lungo questo interstizio, detto losanga della tracheotomia, le due fasce si uniscono sulla linea mediana intimamente a formare la linea alba cervicale. Gli involucri cutanei e muscolo-fasciali delimitano uno spazio connettivale mediano detto spazio viscerale mediano, che contiene la tiroide e le paratiroidi, la laringe e la trachea cervicale ed il condotto faringo-esofageo.

TIROIDE

La ghiandola tiroide occupa la faccia anteriore del collo all'unione del terzo inferiore con i due terzi superiori circa. E' situata al davanti del condotto laringo-tracheale che circonda antero-lateralmente e con il quale è collegata per mezzo di briglie fibrose (legamento mediano e laterali). La tiroide è rivestita da un involucro di connettivo fibroso, la guaina peritiroidea, separata dai piani superficiali della regione sottoioidea per mezzo di tessuto connettivo lasso e dalla capsula propria della ghiandola per mezzo di uno spazio sepimentato da lamine connettivali che si portano dalla faccia profonda della guaina peritiroidea alla capsula propria della tiroide. In questo spazio decorrono le grosse vene tiroidee ed i rami delle arterie tiroidee prima di penetrare attraverso la capsula propria nei setti fibrosi dai quali si distribuiscono al parenchima ghiandolare. La tiroide ha la forma di una H il cui tratto orizzontale corrisponde all'istmo e i segmenti laterali ai lobi. Vista in una sezione trasversale la tiroide ha la forma di ferro di cavallo a concavità posteriore che abbraccia i due condotti respiratorio e alimentare. L'istmo corrisponde ai primi tre anelli tracheali; frequentemente dal suo margine superiore si stacca un lobo accessorio, detto lobo piramidale che si porta in alto in rapporto con la laringe. I lobi laterali della tiroide hanno una forma di piramide triangolare con una faccia laterale in rapporto con il piano muscolo-fasciale, una faccia mediale che corrisponde al condotto laringo-tracheale e su un piano più profondo al canale alimentare e una posteriore in rapporto con il fascio vascolo-nervoso del collo, in particolare con l'arteria carotide comune. Il margine postero-mediale della ghiandola viene descritto come zona pericolosa per il chirurgo per la presenza dei nervi laringei inferiori e dell'arteria tiroidea inferiore; inoltre questo margine si insinua tra la carotide comune e il condotto laringo-tracheale ed arriva in rapporto con l'esofago. La base del lobo tiroideo si trova circa 2cm al di sopra dell'incisura giugulare dello sterno ed è in rapporto con le numerose vene tiroidee ed il ramo inferiore dell'arteria tiroidea inferiore. L'apice infine si porta circa a metà della cartilagine tiroidea e prende rapporto con vene e con rami dell'arteria tiroidea superiore.

Dalla regione superiore dell'istmo può originare un prolungamento, il lobo piramidale, che si arresta a livello della cartilagine tiroidea o dell'osso ioide. Esso è sempre aderente al laringe tramite un cordone fibroso posteriore, legamento sospensore della piramide. Il lobo piramidale origina comunemente dalla regione istmica del lobo sinistro (61% dei casi), raramente da quello destro ed eccezionalmente da ciascun lobo. Esso è presente nel 41% dei casi ed è soggetto a numerose variazioni di

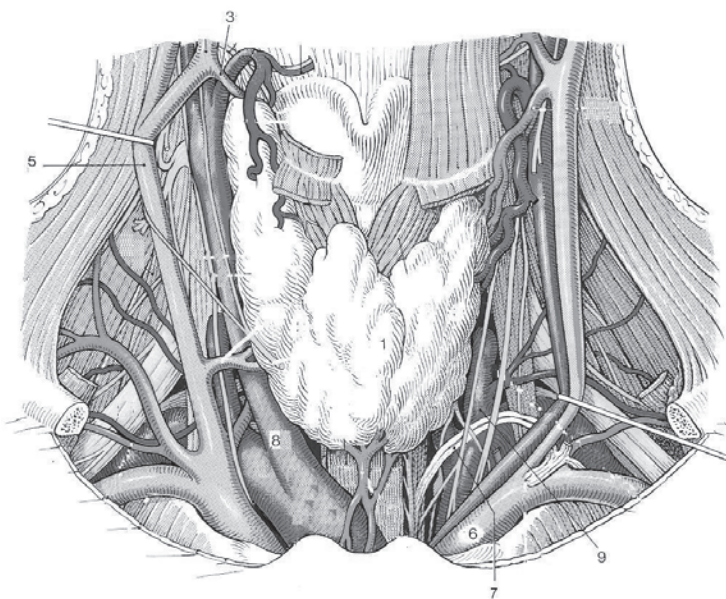



Figura 3.3.
1; tiroide;
2, vena tiroidea media;
3, vena. tiroidea superiore;
4, arteria tiroidea superiore;
5, vena giugulare interna;
6, tronco venoso brachio-cefalico;
7, dotto toracico;
8, arteria carotide comune;
9; arteria tiroidea inferiore.

forma, di volume e di lunghezza. Infatti può presentarsi sotto forma di una stretta e piatta banderella di tessuto, indistinguibile dalle fibre del muscolo cricotiroideo oppure, nei casi di patologia tiroidea, come una struttura ben rappresentata di tessuto patologico simile a quello della ghiandola. Alla mancata asportazione del lobo piramidale durante una tiroidectomia, può far seguito un' ipertrofia tardiva. La ghiandola tiroidea presenta un differente grado di sviluppo in rapporto all'età, al sesso, al peso, allo stato ormonale ed alla sede geografica. Nelle donne, ed in modo particolare nei bambini, la ghiandola è situata più in alto immediatamente al davanti della cartilagine tiroidea e cricoidea; negli uomini invece giace più in basso fino a raggiungere con il suo polo inferiore il margine superiore dello sterno. Nei bambini la tiroide è piccola e pesa circa 1,5-2 gr.. Nell'adulto le dimensioni di ciascun lobo variano da 2 a 6 cm. Il peso varia nell'adulto da 10 a 50 gr.; mediamente nella donna è 14,5 gr. e nell'uomo 18 gr.. Il peso della ghiandola diminuisce progressivamente con l'avanzare dell'età. Nelle donne il volume della tiroide varia con il ciclo mestruale e si incrementa durante la prima fase del ciclo. La tiroide è rivestita da una capsula propria o "vera", costituita da tessuto connettivo riccamente vascolarizzato da cui si dipartono setti diretti al1'interno del parenchima suddividendolo in lobi irregolari. Ciascun lobo è composto da venti a cinquanta follicoli irrorati da una arteria terminale. La capsula propria è intimamente adesa alla ghiandola e pertanto il suo distacco provoca un sanguinamento per lacerazione del parenchima sottostante. Un ulteriore strato di sottile tessuto connettivo lasso ingloba la ghiandola senza aderirvi, denominato capsula tiroidea "falsa" o guaina peritiroidea o capsula chirurgica. Essa è una parte della fascia pretracheale che deriva da una espansione della fascia cervicale media. La guaina peritiroidea connette strettamente la tiroide alla parte inferiore del laringe e alla superiore della trachea. Essa è separata dalla capsula propria da uno spazio virtuale percorso da sepimenti connettivali che si ancorano alla capsula propria dell'organo e nel quale decorrono le grosse arterie, le vene ed i linfatici. Questo spazio compreso tra le due capsule viene definito "spazio chirurgico"

perchè è a questo livello che si esegue agevolmente, durante la tiroidectomia, la dissezione tra capsula vera e capsula falsa al fine di estrinsecare la ghiandola e di identificare i grossi tronchi arteriosi, il nervo ricorrente e le paratiroidi. In corrispondenza della faccia posteromediale la tiroide aderisce, tramite una banda di tessuto connettivo denso, alla cricoide ed alla trachea "zona aderente" o "legamento di Barry". Il nervo ricorrente o laringeo inferiore prima di entrare in laringe decorre, in prossimita di questo legamento, a ridosso della superficie posteriore della ghiandola o addirittura passa per un breve tratto nel parenchima tiroideo. Il rischio di lesione del nervo, durante una lobectomia, risulta in questa zona particolarmente elevato. Nella parte mediana un altro ispessimento connettivale più robusto, "legamento di Gruber", fissa la parte posteriore dell'istmo e la parte prossimale dei lobi all'asse laringotracheale.

IL DRENAGGIO LINFATICO

I vasi linfatici si distribuiscono, a seconda del loro punto di origine dalla rete linfatica pericapsulare tiroidea, nelle diverse stazioni linfonodali. La rete linfatica dal margine superiore della ghiandola raggiunge i linfonodi giugulari antero-superiori attraverso i linfatici prelaringei, seguendo i vasi tiroidei superiori. Nello spazio mediano prelaringeo può essere evidenziato, al davanti della membrana cricotiroidea, un linfonodo chiamato "delfico". I collettori linfatici del margine inferiore dell'istmo si distribuiscono ai linfonodi pretracheali che occupano insieme al tessuto cellulare adiposo ed ai residui timici lo spazio pretracheale. La rete linfatica pretracheale si continua con quella del mediastino anterosuperiore e del timo. Essa è anastomizzata inoltre con le catene linfonodali cervicali trasverse e, tramite i linfatici retroistmici, con la rete prelaringea.

I linfatici originati dalla superficie laterale dei lobi tiroidei seguono la vena tiroidea media e raggiungono il gruppo linfonodale medio o inferiore della catena giugulare; mentre quelli originati dalla superficie posteromediale seguono l'arteria tiroidea inferiore, raggiungendo i linfonodi della catena cervicale trasversa, ed il nervo ricorrente (catena linfonodale ricorrenziale), accompagnandolo all'interno del torace.

La distribuzione anatomo-clinica dei vari gruppi linfonodali cervicali può essere classificata in sette livelli: il I° livello è costituito dal gruppo dei linfonodi sottomentonieri e sottomascellari; il II°, il III° ed il IV° livello rappresentano i gruppi linfonodali della catena giugulare interna rispettivamente del segmento superiore (compreso tra la base cranica e la biforcazione dell' arteria carotide comune), del segmento intermedio (tra la divisione carotidea ed il punto in cui il ventre superiore del muscolo omoioideo incrocia la vena giugulare interna) e del segmento inferiore (sottostante il muscolo omoioideo). Il V livello è rappresentato dai linfonodi situati nel triangolo cervicale posteriore che decorrono lungo il nervo accessorio spinale. I linfonodi prossimali della catena del nervo accessorio si uniscono con i linfonodi del terzo superiore della catena giugulare interna formando il cosidetto "*linfocentro di Kuttner*". I linfonodi distali della catena del nervo accessorio sono invece in continuità con quelli della catena dei vasi cervicali trasversi. Il VI e VII livello sono costituiti dai linfonodi del "compartimento centrale" e sono considerati le stazioni primarie del drenaggio linfatico della tiroide.

Il VI livello è rappresentato dai linfonodi peritiroidei ed il VII dai linfonodi pretracheali, trachea-esofagei, ricorrenziali e mediastinici anterosuperiori. I gruppi linfonodali cervicali interessati più frequentemente dalle metastasi per cancro differenziato della tiroide nei giovani sono rappresentati, secondo lo studio di Frankenthaler, dal compartimento centrale (90% pretracheali e paratracheali; 6% mediastinici superiori), dai linfonodi della catena giugulare interna (30% II livello; 45% III e 52% IV) e dai linfonodi distali della catena

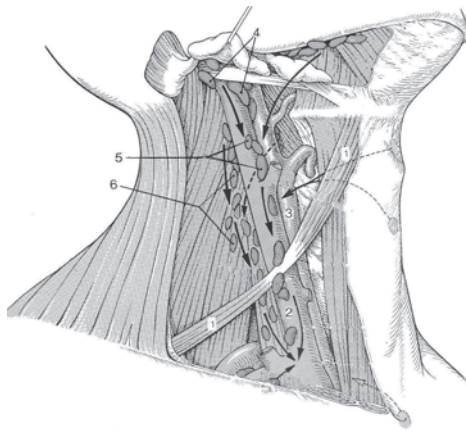



Figura 4.3. *Drenaggio linfatico della regione tiroidea. 1, cartilagine tiroide; 2, linfonodi prelaringei; 3, linfonodi paratracheali; 4, linfonodi pretracheali; 5, linfonodi giugulari anteriori e posteriori; 6, linfonodi sovraclaveari; 7, v. succlavia; 8, linfonodi del mediastino antero-superiore.*

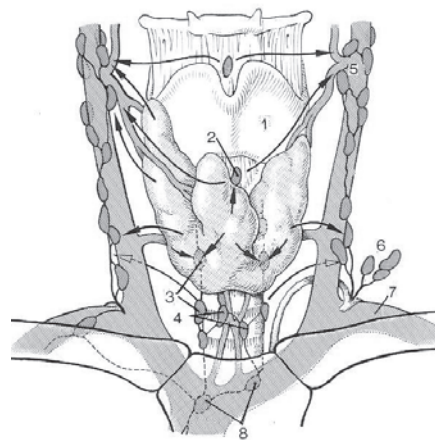



Figura 5.3. *Drenaggio linfatico della regione cervicale laterale. 1; ventre superiore e inferiore del m. omoioideo; 2, v. giugulare interna; 3, arteria carotide comune; 4, linfonodi giugulo-digastrici; 5, linfonodi giugulari anteriori; 6, linfonodi giugulari posteriori.*

del nervo accessorio spinale (33%). In nessun paziente sono state rilevate metastasi ai linfonodi del I livello e del tratto superiore della catena del nervo accessorio spinale.

IL SISTEMA ARTERIOSO

La principale irrorazione della tiroide deriva dall'arteria tiroidea superiore, dall'arteria tiroidea inferiore ed occasionalmente da una singola arteria, la tiroidea ima di Neubauer.

Arteria tiroidea superiore (ATS)

L'arteria tiroidea superiore (ATS) secondo Faller[7] è nel 46% dei casi la prima branca della carotide esterna; nel 36% un ramo che origina a livello della biforcazione della carotide comune e nel 18% un ramo che origina dalla arteria carotide comune. Essa si dirige in avanti e medialmente, scendendo parallela al grande corno dell'osso ioide, verso il polo tiroideo omolaterale.

Nel suo decorso, prima di raggiungere il polo superiore della tiroide, fornisce l'arteria laringea superiore, l'arteria laringea inferiore o cricotiroidea, l'arteria sottoiodea e l'arteria per il muscolo sternocleidomastoideo. In corrispondenza della superficie esterna del muscolo costrittore del faringe l'ATS rimane per un breve tratto lateralmente ed inferiormente al nervo laringeo superiore, successivamente la incrocia, terminando a livello del lobo tiroideo superiore dove si divide nelle sue tre branche terminali: posteriore, anteriore e mediale. Quest'ultima, prolungandosi sul margine superiore dell'istmo, si anastomizza con l'arteria controlaterale formando una "arcata sopraistmica". Nel 5,3% dei casi la branca posteriore può essere assente.

L'ATS fornisce sangue al connettivo, alla capsula propria ed in minor misura al parenchima ghiandolare. Nel 10% dei casi da essa origina un ramo per l'irrorazione della paratiroide superiore [1].

Arteria tiroidea inferiore (ATI)

L'arteria tiroidea inferiore (ATI) fornisce sangue prevalentemente al parenchima ghian-

dolare. Al contrario della ATS che penetra nella tiroide al polo superiore, l'ATI non entra al polo inferiore ma a livello equatoriale, nella faccia profonda della ghiandola. Essa nasce comunemente dalla branca mediale del tronco tireocervicale, primo ramo della succlavia, raramente in maniera diretta dall'aorta, dall'anonima, dalla carotide comune, dalla carotide esterna e dalla mammaria. L'ATI può essere assente nel 6% da un lato, prevalentemente dal sinistro, raramente da ambo i lati [11]. In quest'ultimo caso essa può essere vicariata dai rami provenienti dall'ATS o dall' arteria ima di Neubauer.

L'ATI eccezionalmente può essere doppia. L'ATI dopo la sua origine sale in alto per un breve tratto lungo il margine mediale del muscolo scaleno anteriore, posteriormente alla guaina della carotide; arrivata a livello della cartilagine cricoidea curva medialmente, lasciando la carotide, verso la parte mediale e posteriore della tiroide. Ad una distanza variabile dalla ghiandola, si divide in due, tre o piu rami con percentuali rispettivamente del 20,3%,45,7% e 10,2% [17]. Una branca è diretta per il nervo laringeo inferiore: l'arteria laringea inferiore che decorre parallelamente al nervo ricorrente ed entra con esso a livello della membrana cricotiroidea. Una branca sale lungo il margine posteriore della tiroide anastomizzandosi con un ramo discendente della ATS e con altri rami di minore importanza provenienti dalla trachea, esofago e faringe. Altre branche della ATI sono dirette per l'irrorazione delle ghiandole paratiroidi[1,12].

Anteriormente o posteriormente al tronco dell'ATI o tra le sue branche decorre il nervo laringeo inferiore. L'identificazione dell'ATI rappresenta pertanto, durante una tiroidectomia, un'eccellente guida per la ricerca del nervo ricorrente.

Arteria tiroidea ima

L'arteria ima di Neubaer è presente nel 12% dei casi e rappresenta un residuo embrionario del sacco aortico [12]. Essa può originare dal tronco anonimo, dall'arco aortico, dall'arteria carotide comune destra o dall'arteria mammaria interna ed irrora la porzione inferiore-istmica della ghiandola.

IL SISTEMA VENOSO

Il sistema venoso della tiroide si differenzia da quello arterioso per una maggiore variabilità di distribuzione. Le vene che ricoprono la capsula tiroidea sono di dimensioni maggiori, rispetto a quelle situate all'interno della ghiandola. Esse comunicano tra loro formando un ricco plesso pericapsulare e frequentemente si connettono anche con le vene dei muscoli pretiroidei adiacenti.

Per la fragilità della loro parete, l'eventuale sanguinamento di questi vasi è difficilmente controllabile. Le vene tiroidee superiori drenano nella vena giugulare interna tramite il tronco tireolinguofaciale.

Queste ultime decorrono, insieme alle arterie, nel peduncolo vascolare superiore, più raramente esse sono orientate trasversalmente dal polo superiore direttamente alla vena giugulare interna. Questa particolare situazione anatomica è stata definita da Chevrel [4] "slittamento venoso". Le vene tiroidee medie drenano il sangue direttamente nella vena giugulare interna, passando anteriormente all'arteria carotide comune. Il loro decorso è breve e per la loro posizione molto posteriore si evidenziano solamente dopo una efficace estrinsecazione del lobo tiroideo. Esse sono completamente indipendenti dalle arterie e sano presenti solamente nel 50% dei casi. Le vene tiroidee inferiori sono situate sulla linea mediana a livello del margine inferiore dell'istmo e drenano, tramite 2-3 tronchi distinti o costituendo un plesso venoso pretracheale (plesso tiroideo impari), nelle vene giugulari interne o nel tronco anonimo sinistro (Fig. 3.3).

RAPPORTI ANATOMICI

ANTERIORI

Anteriormente la tiroide è in rapporto diretto con i muscoli pre-tiroidei (sternotiroideo e

sternoioideo). Il muscolo sternoioideo è il più superficiale. Esso origina dalla faccia posteriore del manubrio sternale e dalla parte contigua della clavicola e si estende in alto e medialmente, convergendo con quello controlaterale a livello del margine mediale ed inferiore del corpo dell'osso ioide. Il muscolo sternotiroideo è situato più profondamente e lateralmente. Esso origina dalla faccia posteriore del manubrio sternale e si inserisce a livello della faccia laterale della cartilagine tiroidea avvolgendo il polo superiore della tiroide. Questo muscolo è importante da un punto di vista chirurgico perchè la sua sezione anche parziale, eseguita in prossimita del polo superiore della tiroide, facilita l'estroflessione del polo superiore della ghiandola e la legatura del peduncolo superiore. I muscoli sterno-ioideo e sterno tiroideo insieme ai due ventri del muscolo omoioideo sono innervati da rami che si staccano dalla convessità dell'ansa dell'ipo-glosso. Essi entrano nei muscoli al di sotto della cartilagine tiroidea. L'innervazione e quindi la funzione dei muscoli pretiroidei viene conservata se questi ultimi vengono sezionati caudalmente, al di sopra dell'istmo tiroideo.

POSTERIORI

La parte postero-laterale dei lobi tiroidei è in rapporto con la guaina carotidea e con le ghiandole paratiroidi; la parte posteromediale con la trachea, l'esofago, il nervo laringeo inferiore, la branca esterna del nervo laringeo superiore ed il ganglio medio del sistema nervoso simpatico.

NERVI LARINGEI

- *NERVO LARINGEO INFERIORE 0 RICORRENTE (NR)*

Il nervo laringeo inferiore (NLI) o "ricorrente" (NR) origina dal nervo vago sotto forma di un sottile filamento nastriforme biancastro, circondato da esili "vasa nervorum" a decorso longitudinale. Il decorso particolare di questo nervo ed i diversi rapporti anatomici tra il lato destro e il sinistro sano in relazione allo sviluppo embrionario degli archi aortici. Il NR nella fase iniziale dello sviluppo dell'embrione ha un decorso orizzontale, dirigendosi direttamente verso l'abbozzo laringeo, passando sotto il 6º arco aortico. Successivamente, in conseguenza della discesa del cuore e dei grossi vasi verso il torace, il NR viene stirato dal 6º arco aortico verso il basso, assumendo pertanto un decorso ricorrente. Il NR dopo l'atrofia del 6º arco aortico rimane in rapporto diretto con il 4º arco aortico che persiste dai due lati, trasformandosi a sinistra nell'arco aortico definitivo (segmento dell'arco aortico compreso tra la carotide comune di sinistra e l'arteria succlavia di sinistra) ed a destra nel segmento prossimale della succlavia. Il NR sinistro lascia il vago all'interno del torace e si dirige verticalmente nell'angolo diedro tra trachea ed esofago dopo avere formato un'ansa sotto l'arco dell'aorta. Il NR destro nasce dal vago in posizione più alta rispetto al controlaterale, davanti al primo tratto dell'arteria succlavia. Esso contorna questa arteria davanti all'indietro dirigendosi in alto e obliquamente nel solco tracheo-esofageo, posteriormente all' arteria carotide comune (Fig.5.3).

Nella sua ascesa verso la regione cervicale il ricorrente sinistro è in posizione più mediale e più profonda del controlaterale; il ricorrente destro decorre invece meno profondamente e più obliquamente. Pertanto il NR destro, a causa di questa situazione anatomica, è a maggior rischio chirurgico. In prossimità del polo inferiore, il lobo laterale della tiroide contrae rapporti con i rami del l'arteria tiroidea inferiore. Il NR penetra nella laringe tra l'arco della cartilagine cricoidea ed il corno inferiore della cartilagine tiroidea. Esso decorre successivamente lungo le fibre del muscolo costrittore del faringe e sale nel solco che rimane tra la cartilagine tiroidea e cricoidea, dividendosi in due branche: una anteriore che sale in alto ad innervare i muscoli cricoaritenoideo laterale, tiroaritenoideo ed i muscoli vocali (aritenoideo-obliquo,

Figura 6.3.. *Nervo ricorrente destro. A, NR nella doccia tracheoesofagea. B, NR laterale alla trachea. C, NR anteriore alla trachea.*

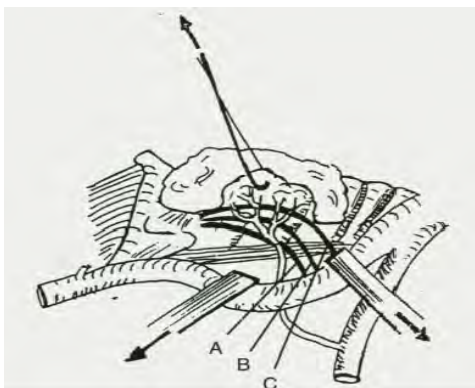
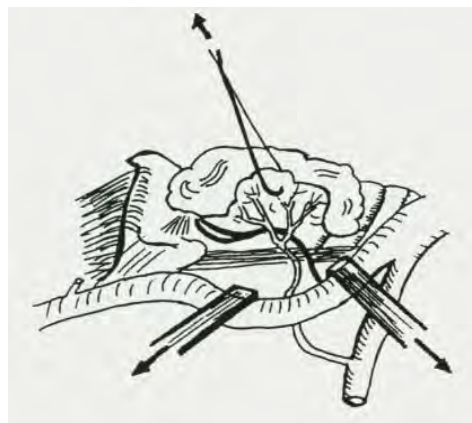



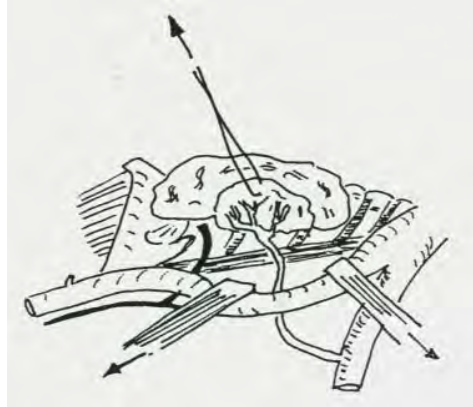
Figura 7.3. *Nervo ricorrente sinistro. A, NR nella doccia tracheoesofagea. B, NR laterale alla trachea. C, NR anteriore alla trachea.*

ariepiglottico e tiroepiglottico) ed una posteriore che innerva il muscolo cricoaritenoideo posteriore ed aritenoideo trasverso ed emette un ramo sensitivo che si anastomizza con il ramo interno del nervo laringeo superiore costituendo l'ansa di Galeno. Il NR fornisce rami motori a tutti i muscoli laringei eccetto il cricoideo. Esso manda inoltre fibre sensitive per la porzione inferiore della mucosa laringea, al di sotto dei labbri vocali, e fibre afferenti connesse con i recettori di tensione della laringe.

Il NR emette durante il suo decorso diversi rami collaterali: rami cardiaci medi per la porzione profonda del plesso cardiaco, che si staccano dal nervo in prossimità dell'arteria succlavia o dell'arco aortico; rami tracheali e rami esofagei, più numerosi a sinistra, che si distribuiscono alla muscolatura ed alla mucosa tracheale ed esofagea; rami faringei per il muscolo costrittore del faringe. Solamente nel 17% dei casi il NR ha un decorso simile nei due lati [2]. I punti di maggiore variabilità anatomica di decorso del NR sono fondamentalmente a tre livelli: nel tratto inferiore all'ATI; all'incrocio con le branche dell'arteria tiroidea inferiore; nel tratto superiore all'ATI fino all' ingresso del nervo in laringe. Secondo Hunt[12]

Figura 8.3. *Suddivisione extralaringea del NR*

il nervo ricorrente decorre nel solco tracheoesofageo sinistro nel 77% dei pazienti e nel 64% nel solco tracheoesofageo destro. Il nevo ricorrente decorre nel suo primo tratto lateralmente alla trachea sul lato destro nel 33% dei casi e sul lato sinistro nel 22%. Raramente, ma più facilmente a destra, esso può decorrere in posizione più anteriore alla trachea, risultando cosi ad alto rischio chirurgico [2-12] (Figg..6-7.3). In certe condizioni patolo-

giche il NR può assumere un decorso completamente anomalo come nel caso di noduli tiroidei a protrusione posteriore. Esso può essere identificato al di sopra del nodulo stesso e questo deve essere accuratamente isolato e liberato dal nervo [29]. La relazione fra il NR e le branche della ATI è incostante. Esso incrocia normalmente l'arteria a livello delle branche e non a livello del tronco. A destra più frequentemente decorre posteriormente alle branche dell'ATI con percentuali che variano dal 18-53%; attraversa le branche dell'ATI con percentuali variabili dal 27-50% e decorre anteriormente nel 26-37%. A sinistra giace usualmente in posizione posteriore rispetto all'ATI (50-80%) e solamente nel 10-12% dei casi è anteriore[11-12-13]. La divisione del NR nei suoi rami motori per i muscoli laringei può non verificarsi a livello del suo ingresso in laringe ma avvenire a qualsiasi livello anche se eccezionalmente al di sotto della ATI. La divisione extralaringea del NR, in due o più branche, avviene con percentuali variabili dal 43 al 78% ". Il lato destro è interessato più frequentemente del sinistro[3-15] (Fig.8.3). Il nervo sul lato destro può non essere ricorrente; in questo caso il nervo origina dal vago con una o più terminazioni, all'altezza della cartilagine cricoidea, dirigendosi, dopo essere passato al di dietro della arteria carotide comune, verso il polo superiore della tiroide per penetrare direttamente in laringe. Il nervo può anche staccarsi dal vago poco più in basso, all'altezza dell'arteria tiroidea inferiore e descrivere un'ansa attorno ad essa per poi dirigersi in alto ed entrare in laringe. Queste due varianti sono state descritte da Vuillard [21] come variante "alta" e "bassa" del nervo non ricorrente. Questa rara anomalia nervosa si verifica dallo 0,3 allo 1% dei casi [6,22,25] ed è correlata con l'assenza della arteria succlavia destra, a causa del mancato sviluppo del IV arco aortico. Questi pazienti, oltre ad avere un nervo non ricorrente, presentano un'anomalia di posizione della succlavia destra che origina distalmente a quella sinistra e si porta all' arto superiore destro seguendo un percorso

Figura 9.3. *Nervo "non ricorrente"*

retroesofageo o più raramente intertracheoesofageo [27].

Questo particolare rapporto anatomico tra succlavia destra, esofago e trachea è responsabile della sintomatologia accusata da questi pazienti sotto forma di disfagia fusoria[12]. Questa sintomatologia, associata al segno radiologico di una impronta esofagea, può indurre il sospetto - in paziente con patologia tiroidea - della presenza di un nervo "non ricorrente". Un nervo non ricorrente sinistro è possibile solamente in presenza di "situs viscerum inversus " con l'arco aortico situato a destra; perchè per essere non ricorrente a sinistra dovrebbe non persistere la porzione distale del VI arco aortico da cui deriva il dotto arterioso e la chiusura del dotto arterioso durante la vita fetale è mortale (Fig. 9.3).

- *BRANCA ESTERNA DEL NERVO LARINGEO SUPERIORE*

Il nervo laringeo superiore (NLS) origina dal gangli inferiore del vago subito sotto il forame giugulare e scende nel collo dietro e medialmente all'arteria carotide interna. Esso si divide in una branca esterna ed una interna a livello del corno superiore dell'osso ioide [14]. La *branca interna* del NLS è esclusivamente sensitiva e fornisce, dopo aver attraversato la membrana tiroioidea, rami alla mucosa del fa-

ringe e della laringe. La *branca esterna* motoria, di calibro minore, decorre nell'85% dei casi sulla fascia del muscolo costrittore superiore del faringe ed accompagna, prima di penetrare nel muscolo cricotiroideo, il peduncolo vascolare superiore in posizione più profonda e mediale[27]. Secondo studi anatomici intraoperatori il nervo risulta nell'80% mediale all'arteria tiroidea superiore, mentre nei rimanenti casi è laterale o posteriore[16]. Il muscolo cricotiroideo rappresenta il più importante tensore delle corde vocali. Nel 15% dei casi il nervo decorre all'interno del muscolo costrittore superiore del faringe prima di raggiungere il polo superiore della tiroide, risultando in tal modo protetto da possibili traumi chirurgici[12]. Questa branca risulta ad alto rischio chirurgico nei casi in cui contragga stretti rapporti con il peduncolo vascolare superiore, specialmente se la legatura del peduncolo viene eseguita molto in alto. L' effetto della lesione della branca esterna del nervo laringeo superiore si può manifesta-re dopo alcuni giorni dall'intervento con difficoltà ad emettere suoni alti, a causa della diminuzione della tensione della corda vocale corrispondente. Dopo aver parlato per 10-15 minuti il paziente accusa una tipica sindrome caratterizzata da una ulteriore ed improvvisa riduzione della voce[18,19].

PARATIROIDI

Le ghiandole paratiroidee sono satelliti dei lobi laterali della tiroide, disposte verticalmente due a destra e due a sinistra contro il lobo tiroideo corrispondente. Quelle inferiori si trovano vicine al margine postero-mediale del lobo tiroideo in prossimità della arteria tiroidea inferiore e del nervo laringeo inferiore, perciò nella zona pericolosa della tiroide. Le paratiroidi superiori si trovano nello spazio compreso tra la guaina peritiroidea e la capsula propria della tiroide.

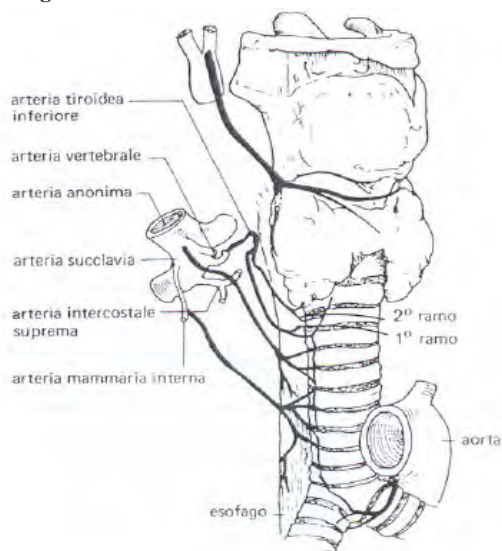
Altre sedi dove è possibile reperire le paratiroidi inferiori sono: nel 28% dei casi nei legamenti tireo-timici o nella porzione cervicale del timo e nel 3% a livello del terzo medio della faccia laterale della tiroide.

Le altre localizzazioni ectopiche cervicali o mediastiniche sono molto più rare e spesso sono dovute a ghiandole sovrannumerarie.

Da un punto di vista macroscopico, le paratiroidi sono 4 ghiandole che, dall'infanzia, crescono fino al 3º - 4º decennio di vita. La paratiroide tipo misura 5x3xl mm e ha un peso medio di 35-40gr.. Il colore varia dal bruno al giallastro dipendendo dal contenuto di grasso, numero di cellule ossifile e grado di vascolarizzazione. Per la particolare consistenza, la paratiroide, può essere modellata dai tessuti circostanti e questo la differenzia dai linfonodi e dai noduli tiroidei, più consistenti ed elastici. La sofficità della paratiroide normale giustifica il suo polimorfismo (ovale, a goccia, sferica, a foglia).

LARINGE

La laringe è situata nella parte media dello spazio viscerale del collo, al davanti della faringe, sopra la trachea e al di sotto dell'osso ioide e della radice della lingua. Presenta la

Figura 10.3. *Vascolarizzazione della trachea.*

forma di piramide triangolare con la base rivolta superiormente, aperta verso la faringe, e l'apice tronco inferiore che si continua con la trachea. Le due facce antero-laterali corrispondono in avanti ai tessuti molli della regione sottoioidea, attraverso i quali può essere facilmente apprezzata, ed indietro le stesse facce sono in rapporto con l'arteria carotide comune, la vena giugulare interna ed il nervo vago. Contrae rapporti inoltre con i lobi laterali della tiroide. Posteriormente la laringe sporge nella cavità faringea di cui costituisce parte della parete anteriore.

TRACHEA

La trachea è un condotto fibromuscolare che fa seguito alla cartilagine cricoide della laringe, discende nel mediastino attraverso lo stretto toracico superiore e termina biforcandosi nei due bronchi principali.

La lunghezza della trachea varia con l'altezza dell'individuo e misura mediamente 10 cm nella donna e 12 cm nell'uomo. E' costituita da circa 20 anelli cartilaginei distribuiti con una frequenza di 2 anelli per centimetro di lunghezza.

Gli anelli, a forma di C, rappresentano le pareti anteriore e laterali dell'organo. La parete posteriore (pars membranacea) è invece costituita da fibrocellule muscolari liscie che aderiscono sulle estremità libere delle lamine cartilaginee. Il lume della trachea nell'adulto ha forma elittica con il diametro latero-laterale di circa 23mm e il diametro antero-posteriore di circa 18 mm; nel bambino i diametri sono invertiti con il diametro antero-posteriore maggiore rispetto a quello L-L.

In determinate condizioni fisiologiche, quali gli accessi di tosse e la respirazione forzata, il lume tracheale, per la contrazione degli elementi muscolari della parete posteriore e il conseguente avvicinamento delle estremità libere degli anelli cartilaginei, presenta sensibili riduzioni di calibro senza tuttavia raggiungere il collasso totale.

La trachea è completamente circondata da tessuto connettivo lasso, la presenza di questa atmosfera cellulo-adiposa oltre alla particolare distribuzione della vascolarizzazione permette lo scorrimento dell'organo rispetto le strutture circostanti.

Questa caratteristica di scorrevolezza ha grande importanza nella chirurgia ricostruttiva della trachea in quanto è possibile sfruttare la flessione e l'estensione del collo in fasi differenti dell'intervento. A collo iperesteso oltre la metà della trachea si trova in posizione sovragiugolare, mentre in massima flessione anteriore essa diviene interamente intramediastinica.

L'istmo della tiroide si appoggia alla parete anteriore della trachea a livello del II° o III° anello cartilagineo, mentre i lobi tiroidei aderiscono alle pareti laterali. Più in basso la trachea è incrociata anteriormente e da sinistra verso destra dalla vena anonima sinistra che si getta nella cava superiore. Ancora più distalmente la trachea contrae rapporti con l'arteria anonima, che aderisce alla parete laterale destra dell'organo, e con l'arco dell'aorta che scorre in posizione antero-laterale e va a circondare il bronco principale sinistro. Posteriormente la trachea, per tutta la sua lunghezza, è in rapporto con l'esofago al quale è unita da tessuto fibromuscolare. Tra la trachea che portandosi in basso devia verso destra e la superficie anteriore dell'esofago si forma un angolo diedro dove decorre il nervo laringeo inferiore sinistro.

Il nervo laringeo ricorrente di sinistra origina dal vago al disotto dell'arteria succlavia destra e raggiunge la trachea più cranialmente.

La trachea non possiede una vascolarizzazione propria indipendente, ma la condivide lateralmente con l'esofago, inferiormente con i bronchi principali e dall'alto riceve tre sottili branche collaterali dell'arteria tiroidea inferiore e talvolta l'arteria tiroidea ima. La mancanza di rami arteriosi longitudinali comunicanti rende inesistente la circolazione collaterale (fig 10.3).

I linfatici drenano nei linfonodi pretrascheali e laterotracheali.

ESOFAGO

L'esofago cervicale è l'organo più profondo dello spazio viscerale. Ha la forma di un condotto appiattito dall'avanti all'indietro posto dietro alla trachea e davanti alla regione prevertebrale. La trachea cervicale ricopre quasi completamente con la sua parte membranosa la faccia anteriore dell'esofago, la quale in basso, a causa dello spostamento dell'organo verso sinistra, rimane parzialmente scoperta. Questa porzione della faccia anteriore dell'esofago contrae rapporti con il nervo laringeo inferiore sinistro, con il lobo tiroideo di sinistra, con le ghiandole paratiroidee omolaterali e con l'arteria tiroidea inferiore sinistra. Questi rapporti interessano anche il lato sinistro dell'organo. A destra l'esofago è in rapporto con il lobo tiroideo destro, con il nervo laringeo inferiore destro e con l'arteria tiroidea inferiore destra. Tutti questi rapporti sono mediati da tessuto connettivo lasso.

REGIONE CAROTIDEA

La regione carotidea o sternocleidomastoidea presenta limiti che corrispondono a quelli del muscolo sternocleidomastoideo. Questa regione sta nella parte laterale del collo, ha la forma di un quadrilatero allungato in senso verticale e si presenta lievemente convessa. Quando la testa è in estensione e la faccia è rivolta verso il lato opposto alla regione esaminata, si ottiene la posizione operatoria; in tale posizione infatti il muscolo sternocleidomastoideo tende a coprire l'arteria carotide comune, situata nel solco vascolare medialmente al muscolo. Per la palpazione degli organi profondi è necessario flettere il collo e inclinare la testa dal lato della palpazione (posizione di esplorazione). Profondamente a questa regione si accede allo spazio vascolare laterale del collo, detto loggia carotidea.

Come nelle regioni cervicali anteriori troviamo la cute mobile sui piani sottostanti, il tessuto connettivo sottocutaneo, che risulta denso vicino al processo mastoideo, e più lasso inferiormente, dove si sdoppia per accogliere il muscolo platisma diretto in alto e medialmente. Profondamente al muscolo si trovano i vasi ed i nervi superficiali rappresentati dai rami delle arterie cervicale superficiale, soprascapolare e tiroidea superiore, dalla vena giugulare esterna che dall'angolo della mandibola incrocia la faccia laterale del muscolo sternocleidoma-stoideo con andamento obliquo in basso ed indietro ed entra quindi nella regione sovraclaveare.

I nervi provengono dal plesso cervicale superficiale ed i linfatici superficiali mettono capo ai linfonodi sottomandibolari, giugulari e sovraclaveare.

Lo strato muscolo-fasciale è costituito da un piano superficiale, dato dalla fascia cervicale superficiale, la quale accoglie in uno sdoppiamento il muscolo sternocleidomastoideo ed uno profondo, presente soltanto nel terzo inferiore della regione, formato dalla fascia cervicale media, che sdoppiandosi riveste i muscoli omoioideo e sternoioideo. Nei due terzi superiori di questa regione profondamente al muscolo sternocleidomastoideo è presente uno strato connettivo adiposo della loggia carotidea, che è uno spazio a sezione triangolare delimitato posteriormente dai muscoli prevertebrali, medialmente dalla loggia viscerale del collo e antero-lateralmente dai piani muscolo-fasciali già descritti.

La loggia carotidea è occupata da tessuto adiposo con i linfonodi cervicali profondi e contiene il fascio vascolo nervoso del collo, costituito dall'arteria carotide comune e dai tratti prossimali dei suoi rami terminali, dalla vena giugulare interna ed dal nervo vago. Queste formazioni sono avvolte dalla guaina vascolare, circondata superficialmente dall'ansa del nervo ipoglosso.

L'arteria carotide comune entra nella regione a livello dell'articolazione sterno-clavicolare e si dirige in alto, indietro e lateralmente fino a livello del margine superiore della cartilagine tiroidea, dove si divide nei suoi due rami ter-

minali. L'arteria carotide interna all'origine è situata postero-lateralmente rispetto alla carotide esterna, dopo un percorso di circa 1 cm si porta medialmente e in alto, decorrendo sulla faccia laterale della faringe ed incrociando quindi ad angolo acuto la carotide esterna, la quale è situata inizialmente antero-medialmente rispetto all'altro ramo, poi si porta obliqua in alto e lateralmente.

La legatura dell'arteria carotide esterna si effettua tra l'origine dell'arteria tiroidea superiore e quello dell'arteria linguale; questo tratto è raggiungibile nel triangolo di Farabeuf, che è delimitato indietro dalla vena giugulare interna, in alto dal ventre posteriore del digastrico e dal nervo ipoglosso, in basso dal tronco venoso tiro-linguo-faciale, tributario della vena giugulare interna. La vena giugulare interna, dalla sua origine in corrispondenza della base cranica, si porta in basso lateralmente alla carotide interna e poi alla carotide comune.

Il nervo vago si pone nell'angolo diedro che si forma tra la vena e l'arteria del fascio vascolo-nervoso del collo. La loggia carotidea è ampiamente aperta in alto, dove continua negli spazi laterofaringei della testa e con la fossa infratemporale; in basso è in continuità con il mediastino posteriore e lateralmente con la loggia sopraclavicolare.

REGIONE SOVRACLAVEARE

La regione sopraclavicolare ha forma triangolare con la base inferiore corrispondente alla clavicola, il limite anteriore è rappresentato dal margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo e quello posteriore dal margine anteriore del muscolo trapezio. In profondità questa regione si estende fino alle pareti laterali della colonna cervicale. Nello stato normale la regione sopraclavicolare risulta convessa nella sua parte superiore, mentre presenta inferiormente una concavità detta fossa sovraclaveare, che corrisponde all'apice dei polmoni ed è più evidente nelle persone magre e durante l'inspirazione. Con la palpazione profonda si possono apprezzare i processi trasversi delle vertebre cervicali ed in basso dietro la clavicola la prima costa e su questa, dietro il tubercolo scaleno, il polso dell'arteria succlavia. I piani superficiali della regione comprendono la cute, il tessuto connettivo sottocutaneo con il platisma, presente solo nella parte antero-inferiore, ed i vasi e nervi superficiali. Le arterie sono piccoli rami dell'arteria soprascapolare e cervicale superficiale. I piccoli rami venosi sono tributari della vena giugulare esterna ed i vasi linfatici si aprono nei linfonodi che circondano la vena stessa. I nervi si distribuiscono alla cute e provengono dal plesso cervicale. Lo strato muscolo-fasciale è rappresentato in superficie dalla fascia cervicale superficiale, che dopo essersi sdoppiata per avvolgere il muscolo sternocleidomastoideo si fa di nuovo semplice e riveste tutta la fossa sopraclavicolare fino al suo limite posteriore, dove di nuovo si sdoppia per avvolgere il muscolo trapezio. Il piano profondo è costituito dalla fascia cervicale media, che in alto si sdoppia per accogliere il muscolo omoioideo. Attraversando la regione con direzione obliqua in basso e lateralmente, il muscolo omoioideo la suddivide in due porzioni triangolari: la superiore di dimensioni maggiori è detta triangolo omotrapeziano e quella inferiore omoclaveare. Nel triangolo omotrapeziano si trova molto tessuto adiposo con linfonodi e rami nervosi del plesso cervicale. Attraverso lo strato muscolo-fasciale del triangolo omoclaveare si accede ad un spazio connettivale a forma di piramide triangolare a base inferiore detto loggia sopraclavicolare. La parete laterale della loggia è costituita dagli strati già descritti, cioè cute, sottocutaneo, fascia cervicale superficiale e media e dal muscolo omoioideo. La parete posteriore è formata dai processi trasversi delle vertebre cervicali, rivestiti in alto dai muscoli elevatore della scapola e splenio, più in basso dallo scaleno medio e posteriore. La parete mediale, formata dal muscolo scaleno anteriore, è incompleta, in quanto anteriormente e posteriormente rispetto al

muscolo sono presenti due larghe fessure, che mettono in comunicazione la cavità sopraclavicolare con il mediastino e la regione carotidea. La fessura anteriore, che si forma tra il muscolo scaleno anteriore e lo sternocleidomastoideo, dà passaggio all'arteria soprascapolare, alla vena succlavia ed al nervo frenico. Attraverso la fessura posteriore, che è interposta tra lo scaleno anteriore ed il medio, passano l'arteria succlavia e rami del plesso brachiale. La base della loggia sopraclavicolare ha la forma di un triangolo, il cui lato anteriore è rappresentato dalla clavicola, quello posteriore dal margine superiore della scapola mentre il lato mediale non è definito, in quanto a questo livello la loggia sopraclavicolare si continua con la loggia carotidea ed il mediastino. La faccia superiore della prima costa suddivide la base della loggia in una porzione laterale, in continuità con la loggia ascellare e sfruttata dai vasi succlavi e dal plesso brachiale, ed in una mediale corrispondente alla cupola pleurica che riveste l'apice del polmone. La cupola sporge per 1-2 cm nella loggia sopraclavicolare, prendendo rapporto in avanti con gli elementi vascolonervosi della regione, posteriormente con il processo trasverso della settima vertebra cervicale, il collo della prima costa e compreso tra questi il ganglio stellato, e medialmente con il mediastino.

La loggia sopraclavicolare comunica quindi con le regioni sternocleidomastoidea, ascellare e mediastinica, così le raccolte liquide, sanguigne o purulenti ed i tumori che in essa si sviluppano, facilmente invadono le regioni vicine. La metà inferiore della loggia rappresenta la zona pericolosa, perché ricca di vasi che occupano l'angolo mediale in rapporto con la cupola pleurica, e di nervi che si trovano soprattutto lateralmente. Quindi se un trauma interessa la parte laterale o mediale della loggia, si potranno osservare in prevalenza lesioni nervose o vascolari. Le arterie sono rappresentate dalla succlavia e da alcuni suoi rami; situata dapprima medialmente ai muscoli scaleni (porzione prescalenica) nella parte inferiore della regione sternocleidomastoidea, l'arteria succlavia passa in seguito prima fra i muscoli scaleni (porzione intrascalenica) e poi lateralmente a questi muscoli (porzione postscalenica) per portarsi poi sotto alla clavicola, diventando arteria ascellare. La vena succlavia, quasi rettilinea e trasversale, sta al davanti dell'arteria e l'accompagna nel suo decorso (eccetto che nella porzione intrascalenica dove tra i due vasi è interposto il muscolo scaleno anteriore). Nella loggia sopraclavicolare troviamo inoltre i due dotti terminali del sistema linfatico: il dotto toracico che circonda l'arteria succlavia per aprirsi a sinistra in corrispondenza della confluenza della vena giugulare interna con la vena succlavia e il dotto linfatico destro che sbocca alla confluenza di destra della vena giugulare interna con la vena succlavia. Infine i nervi della regione sono rappresentati dal plesso brachiale, che è posto supero-posteriormente rispetto all'arteria succlavia, e dal nervo frenico che si porta verticalmente in basso, seguendo la faccia anteriore del muscolo scaleno anteriore, per portarsi poi nel mediastino.

Uno strato di tessuto cellulo-adiposo circonda tutti gli elementi vascolo-nervosi della loggia sopraclavicolare e contiene numerosi linfonodi che raccolgono la linfa dalla nuca, dalla parete anteriore dell'ascella, da parte dell'arto superiore, e anche dalla mammella.

Bibliografia

1. Branstetter BF 4th, Weissman JL. Normal anatomy of the neck with CT and imaging correlation. Radiol Clin North Am 2000 Sep; 38(5): 925-40, ix

2. Carlson GW. Surgical anatomy of the neck. Surg Clin North Am 1993 Aug; 73(4): 837-52

3. Damrose EJ, Huang RY, Ye M, Berke GS, Sercarz JA. Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve: implications for laryngeal reinnervation. Ann Otol Rhinol Laryngol 2003 May; 112 (5): 434-8

4. Furlan JC, Brandao L, Ferraz AR, Rodriguez AJ Jr. Surgical anatomy of the extralaryngeal aspect of the superior laryngeal nerve. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003 Jan, 129 (1): 79-82

5. Labadie RF, Davis BM, Fitzpatrick JM. Image-guided surgery: what is the accuracy? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2005 Feb; 13(1): 27-31

6. Miller FR. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaryngol Clin North Am 2003 Feb; 36(1): 1-7, vii.

7. Mirilas P, Skandalakis JE. Benign anatomical mistakes: the correct anatomical term for the recurrent laryngeal nerve. Am Surg 2002 Jan; 68(1):95-7

8. Narson RW, Abdulrauf BM, Stranc MF. The anatomy of the accessory nerve and cervical lynph node biopsy. Am J Surg 2000 Sep 180(3): 241-3

9. Nayak S. Magnetic resonance anatomy of spaces in the neck. Topo Magn Reson Imaging 1999 Oct; 10(5): 266-89

10. Shindo ML, Wu JC, Park EE. Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve revisited. Otholaryngol Head Neck Surg 2005 Oct; 133(4): 514-9

11. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. A criterion for distinguishing level V nodes from clavicular nodes. Otholaryngol Head Neck Surg 2000 Jun; 126(6): 807

12. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. Imaging-based nodal classification for evaluation of the metastatic adenopathy. AJR Am J Roentgenol 2000 Mar; 174(3): 837-44

13. Stone JA, Figueroa RE. Embryology and anatomy of the neck. Neuroimaging Clin N Am 2000 Feb; 10(1): 55-73

Capitolo 4

Anatomia patologica delle tumefazioni del collo

V. Nardini, G. Patitucci, R. Pingitore

ANOMALIE DELLO SVILUPPO DELL'APPARATO BRANCHIALE

Se l'apparato branchiale, per motivi genetici, vascolari o iatrogeni, ha un alterato sviluppo o una mancata involuzione si potranno verificare numerose anomalie della faccia e del collo che si possono evidenziare subito alla nascita (appendici pre-auricolari, alterazioni del meato acustico esterno, alterazioni delle immediate vicinanze del padiglione auricolare o della parte laterale del collo) oppure che evidenzieranno con il tempo, come nel caso delle cisti branchiali che si evidenzieranno solo dopo l'accumulo in esse di varie secrezioni.

Alterazioni del primo arco branchiale si manifestano con atresie, stenosi e duplicazioni del meato acustico esterno, fino alla completa perdita dello stesso. È possibile anche la formazione di fistole in comunicazione con l'esterno in prossimità del condotto uditivo. Esse si dividono in complete o incomplete a seconda se comunicano o meno con il condotto uditivo stesso e la loro complicanza più frequente è l'infezione.

Il secondo, terzo e quarto arco branchiale normalmente scompaiono, ma la loro mancata involuzione può portare alla formazione di "seni cervicali", cisti faringee o fistole. I seni cervicali e le fistole si aprono sulla cute lungo il bordo anteriore del collo, sono a fondo cieco e frequentemente bilaterali; possono drenare una piccola quantità di liquido sieroso limpido, soprattutto se sono in comunicazione con ghiandole salivari ectopiche. Quando una fistola è in comunicazione con la corrispettiva fossetta tonsillare si definisce completa**.** Anche in questo caso la complicanza più frequente è l'infezione.

CISTI LATERALI

Le cisti laterali del collo o "faringee" sono residui delle incisure faringee che permangono per la mancata involuzione durante la vita intrauterina; la loro presenza può essere rilevata subito dopo la nascita o, più frequentemente, durante l'età giovanile o adolescenziale fino alla seconda-quarta decade di vita. Clinicamente si presentano come tumefazioni intermittenti o persistenti del collo, con possibilità d'infezione.

Da un punto di vista anatomo-patologico si presentano come masse il cui contenuto è sieroso-limpido o finemente corpuscolato; la maggior parte sono rivestite da un epitelio

squamoso pluristratificato, ma in un piccolo numero è possibile un rivestimento cilindrico ciliato (epitelio respiratorio). È frequente anche il riscontro di tessuto linfoide subito sotto l'epitelio in pattern follicolare o diffuso (Fig. 1.4). È possibile anche l'occasionale riscontro di tessuto salivare e ghiandole sebacee [1].

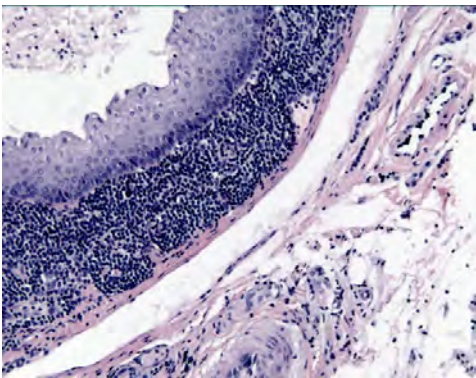
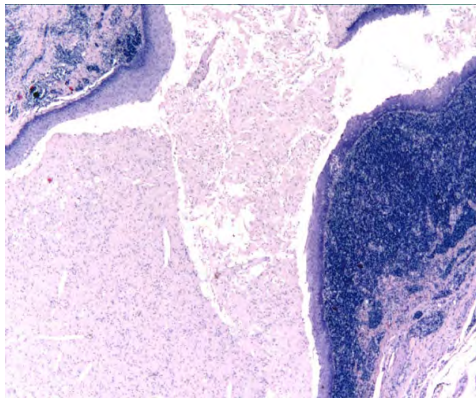



Figura 1.4. *Cisti branchiale a diverso ingrandimento: sono evidenti il rivestimento squamoso che sovrasta il tessuto linfatico ed il contenuto corpuscolato.*

Le cisti di più frequente riscontro sono quelle del primo e del secondo arco branchiale, mentre quelle del terzo e quarto sono più rare [2;3]. Le cisti del primo arco branchiale si suddividono in due sotto tipi differenti per sede anatomica e istologia [4;5]: TIPO I che hanno origine ectodermica e sono derivate dalla duplicazione del condotto uditivo esterno. Si ritrovano per lo più nell'area pre-auricolare, tendono ad essere parallele al meato uditivo esterno e sono in rapporto con il tessuto parotideo; TIPO II che pur riconoscendo la stessa origine dal condotto uditivo esterno, sono formate dalla componente ectodermica e dalla componente mesodermica del primo arco branchiale. La loro sede è l'angolo mandibolare in stretto rapporto con la ghiandola parotide e le branche terminali del VII paio di nervi cranici. Clinicamente il paziente si presenta con una masse parotidea, parotite, otalgia ed otorrea se la cisti comunica con il canale uditivo esterno.

Le cisti derivate dal secondo, terzo e quarto arco branchiale, di solito, si presentano come masse indolenti e mobili sul bordo anteriore del muscolo sternocleidomastoideo fino al mediastino antero-superiore a livello dell'arco aortico. Esse possono cambiare dimensione in rapporto con infezioni del tratto respiratorio superiore, diventare dolenti e andare incontro ad infezioni ed ascessualizzazione. Inoltre le cisti del terzo e quarto arco branchiale sono correlate con tiroiditi acute suppurative e ricorrenti dei bambini [6]. Le cisti del terzo e quarto arco branchiale hanno la caratteristica di presentarsi soprattutto a sinistra [7], probabilmente per asimmetrie del quarto arco branchiale coinvolto con la formazione dell'arco aortico e del tronco anonimo.

Questi difetti, la maggior parte delle volte, appaiono sporadicamente, ma possono essere anche associati ad alcune sindromi come per esempio la sindrome brachio-oculo-faciale o la sindrome brachio-oto-renale

LA TIROIDE

ALTERAZIONI DELLO SVILUPPO

Le ***alterazioni dello sviluppo*** della tiroide possono riguardare: la morfologia (disgenesia) con assenza (agenesia) o incompleto svilup-

po della ghiandola (ipoplasia o emiagenesia se la mancata formazione riguarda un lobo); la localizzazione anatomica (ectopia) o la persistenza di residui embrionici. Ci sono poi le alterazioni funzionali con incapacità della ghiandola di sintetizzare gli ormoni tiroidei (il cosiddetto *gozzo disormonogenico*) e l'incapacità dei tessuti tiroidei di rispondere al segnale del TSH. Tutte queste alterazioni sono responsabili del cosiddetto ipotiroidismo congenito. Circa l'80-85% dei casi di ipotiroidismo congenito è associato con l'agenesia, l'ectopia e l'ipoplasia della tiroide[11]; la *disgenesi*a è, per lo più, sporadica e colpisce con maggiore frequenza le femmine. Da alcuni studi è emerso che mutazioni a carico dei geni PAX8, TTF-1 e 2 e TSHR sono coinvolti con la disgenesia e quindi con l'insorgenza di ipotiroidismo congenito[12; 13; 14 15; 16].

La posizione della tiroide può variare fortemente *(ectopia)*; sono stati descritti casi di tiroide linguale [17], ma foci di tessuto tiroideo sono stati ritrovati anche in regione sottomandibolare, cuore, mediastino e nell'addome [18; 19].

Le cisti del dotto tireoglosso rappresentano circa il 15% delle masse del collo del bambino [20; 21] e sono il risultato della persistenza del dotto tireoglosso. Si possono trovare come unica cisti grossa o come gruppo di cisti di dimensioni ridotte nei tessuti molli superiormente, inferiormente o anteriormente all'osso ioide. Macroscopicamente sono neoformazioni cistiche con diametro variabile fino a 4-5 cm a contenuto mucoso; l'epitelio che le riveste è nella metà dei casi di tipo colonnare ciliato semplice o pluristratificato, nel 25% dei casi è epitelio squamoso non cheratinizzante; in un 20% dei casi è possibile il rinvenimento di tessuto tiroideo (Fig.2.4). In una piccola percentuale di casi di cisti del dotto tireoglosso (1-4%) è possibile la degenerazione maligna del tessuto tiroideo della cisti con insorgenza di carcinoma papillare[22;23].

Altri tipi di cisti tiroidee sono quelle associate alle anomalie di sviluppo dell'apparato branchiale che si possono complicare con tiroiditi ricorrenti; un particolare tipo di cisti è la *cisti linfoepiteliale* [24] di probabile origine branchiale; per concludere si possono avere cisti broncogeniche in seno alla tiroide.

ALTERAZIONI ACQUISITE

Qualsiasi aumento di volume della tiroide, indipendentemente dalla sua natura, è definito "gozzo tiroideo". Nella gran parte dei casi il gozzo è causato da noduli benigni (cistici, solidi e solido-cistici) [25], mentre in circa il 10%-18% dei casi il nodulo ha una natura maligna (in particolare il carcinoma papillare) [26; 27; 28].

Altre cause importanti di aumento di dimensioni della tiroide sono tutte le condizioni infiammatorie soprattutto quelle su base autoimmune (tiroidite cronica linfocitaria o di Hashimoto, morbo di Graves) [29; 30]. In particolare il Washington University Medical Center, in uno studio condotto dal 1988 al 2000, ha messo in evidenza che circa il 50% di tutti i noduli tiroidei in ragazzi e bambini da 0 a 20 anni erano maligni (carcinoma papillare e midollare).

La *tiroidite cronica linfocitaria* è responsabile di circa il 40% dei gozzi adolescenziali[31]; la patologia è prevalente nel sesso femminile (F:M=9:1) con un età media d'insorgenza di 11-12 anni, e sono state dimostrate correlazioni con l'aplotipo HLA-DR5 e diverse malattie reumatologiche (LES, Sjogren, diabete insulino-dipendente e sindrome di Turner).

Nel siero di questi pazienti sono presenti, nella maggior parte dei casi, anticorpi verso le perossidasi e verso la tireoglobulina).

La patogenesi sembra essere correlata ad una disfunzione dei linfociti T suppressor che porta alla formazione di anticorpi contro le cellule follicolari.

Macroscopicamente la tiroide è di dimensioni aumentate per lo più in modo simmetrico; al taglio, il parenchima è diffusamente biancastro con un aspetto vagamente nodulare; la consistenza è diffusamente aumentata; può essere presente sclerosi. Istologicamente l'elemento caratteristico è la

presenza di centri germinativi di diverse dimensioni dispersi nell'intero parenchima tiroideo con distruzione dei follicoli (Fig.3.4); sono presenti plasmacellule, ma le cellule predominanti sono linfociti T e B. I follicoli, in genere sono piccoli ed uniformi delimitati da cellule cuboidali o piatte, a volte è possibile la presenza di pseudo-papille iperplastiche e di cellule con nucleo otticamente vuoto e di dimensioni aumentate che possono simulare quelle del carcinoma papillare. Altri tipi di tiroiditi come l'ascesso tiroideo, nel bambino sono infrequenti [32; 33] e quando sono recidivanti indicano la presenza di anomalie persistenti del sistema branchiale.

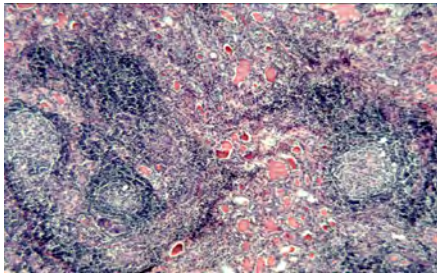



***Figura 3.4**. Tiroidite linfocitaria: sono evidenti i centri germinativi e la distruzione del parenchima tiroideo*

Il *morbo di Graves-Basedow,* detto anche iperplasia tossica diffusa, è responsabile del 5% dei casi di ipertiroidismo e i bambini con ipertiroidismo nel 95% dei casi hanno morbo di Graves. Esso è una patologia autoimmune che comporta la formazione di immunoglobuline che simulano l'azione del TSH a livello delle cellule follicolari che sono stimolate alla produzione degli ormoni tiroidei e diventano iperplastiche.

Macroscopicamente la tiroide è aumentata di volume e può mostrare la presenza di noduli, al taglio il parenchima ha un colorito rosso-marrone che ricorda molto il roast-beef. All'istologia l'aspetto principale è la presenza di una notevole quantità di cellule follicolari che assumono aspetto cuboidale o cilindrico con la frequente formazione di pseudo-papille iperplastiche che sporgono nel lume dei follicoli e possono indurre problemi di diagnosi differenziale con il carcinoma papillare, ma mancano delle tipiche alterazioni di questo tipo di tumore. Alla periferia dei follicoli è presente una rima "otticamente vuota" in cui non si reperta colloide, questo è indice di un aumentato funzionamento delle cellule che "consumano" più colloide. È possibile anche avere infiltrato linfocitario nell'interstizio con formazione di veri e propri centri germinativi.

Altre cause minori di ipertiroidismo sono: gli adenomi follicolari funzionanti, l'ipertiroidismo congenito e l'ipertiroidismo non immune autosomico dominante che sono sostenute da mutazioni del gene che codifica per il recettore del TSH che rimane permanentemente attivato [34; 35; 36].

Il *gozzo semplice o colloidale* è un ingrandimento diffuso o nodulare della tiroide, in genere non c'è associato ipertiroidismo. Macroscopicamente la tiroide è aumentata di dimensioni più o meno simmetricamente, con uno o più noduli di diversi tipi (solidi o

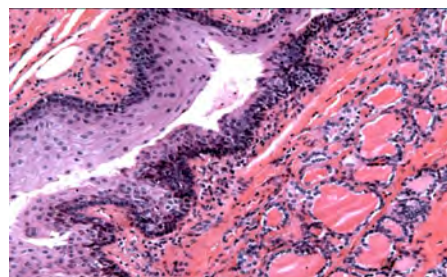
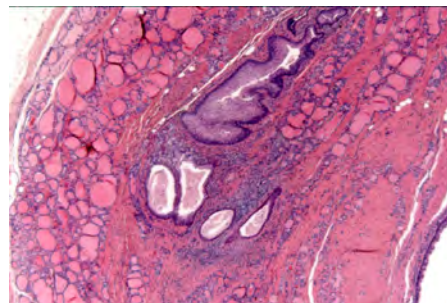



***Figura 2.4**. Cisti del dotto tireoglosso rivestita da tessuto squamoso non cheratinizzante; è evidente il tessuto tiroideo periferico alla cisti.*

colloidali), separati da bande di tessuto fibroso o da parenchima morfologicamente normale, possono essere presenti fenomeni regressivi come fibrosi o emorragia.

Microscopicamente il parenchima è costituito da micro e macrofollicoli delimitati da cellule tiroidee piatte contenenti una quantità variabile di colloide. Reperti isologici di accompagnamento sono la fibrosi, l'emorragia, le calcificazioni, focolai di tiroidite, istiociti e macrofagi ripieni di pigmento emosiderinico.

Importante, infine, è il cosiddetto *gozzo disormonogenico* che è la manifestazione anatomica dell'incapacità della tiroide di sintetizzare gli ormoni. In questo caso i noduli tendono ad essere iperplastici e molto cellulati con formazione di microfollicoli, trabecole e papille. Le cellule possono apparire atipiche con un notevole pleomorfismo cellulare e nucleare, ipercromasia nucleare e aumento dell'indice mitotico; in periferia del nodulo può esserci una pseudo-invasione vascolare. L'insorgenza del tumore è possibile, ma è controverso stimare il rischio d'insorgenza[37].

NEOPLASIE DELLA TIROIDE

I tumori tiroidei dell'età pediatrica sono pressoché identici a quelli dell'età adulta; la sola differenza sta nel fatto che in questa fascia d'età le neoplasie follicolari e gli anaplastici non sono frequenti. L'istotipo più frequente è il carcinoma papillare con circa l'80-90% di tutti i tumori tiroidei [38; 39; 40]. Nel complesso, i tumori tiroidei rappresentano l'1-2% dei tumori dell'età pediatrica, l'età d'insorgenza è tra 13 e 16 anni, ma sono stati descritti casi anche nel neonato[41; 42].

Il carcinoma papillare della tiroide è associato con MEN I, Carney complex, la poliposi adenomatoide familiare[43; 44; 45; 46]. È una neoplasia associata con il coinvolgimento del gene RET che si trova in tre tipi di riarrangiamenti: RET/PTC1 e RET/PTC3 come inversione paracentrica e RET/PTC2 come traslocazione (t10;17)[47; 48; 49; 50; 51; 52; 53] ed altre traslocazioni coinvolgenti il gene RET sono state trovate in carcinomi papillari radio-indotti [47; 54; 55; 56].

Il carcinoma papillare può repertarsi nella tiroide come nodulo solitario o nel contesto di un gozzo nodulare e la sua frequenza nel bambino è più alta rispetto a quella dell'adulto [57]. Anche in questo caso la patologia è più frequente nelle femmine e l'età di diagnosi è in media 12-15 anni; nella maggior parte dei casi non ci sono fattori di rischio conosciuti, anche se la causa più implicata con l'insorgenza di questo tumore è l'esposizione a radiazioni, con un intervallo medio d'insorgenza di 8,5 anni dalla esposizione.

Macroscopicamente il tumore può essere solitario o multifocale, solido o cistico, capsulato o con margini di crescita infiltranti il parenchima circostante, la massa tumorale è in genere biancastra o grigio-biancastra; fa eccezione la variante sclerosante diffusa nella quale non si identifica una massa precisa, ma tutto il parenchima è diffusamente biancastro.

Microscopicamente le varianti di più frequente riscontro nel bambino sono la variante classica, la follicolare e la sclerosante diffusa. Le cellule del carcinoma papillare crescono affollate e sovrapposte, hanno nucleo grande e allungato, di aspetto chiarificato per marginalizzazione della cromatina, non ci sono nucleoli evidenti; sono presenti incisure e pseudoinclusi nucleari [58] (Fig. 4.4). Altro aspetto caratteristico è la presenza di microcalcificazioni concentriche (corpi psammomatosi) ed una marcata reazione fibrosa da parte del parenchima circostante soprattutto nella variante classica, in quella follicolare e nella sclerosante diffusa. Nel 20-25% dei casi il tumore è bilaterale. L'architettura di crescita giustifica poi le diverse varianti di questo tumore: nella variante classica le cellule crescono in fronde e papille con un asse fibro-vascolare, nella variante follicolare il pattern di crescita è di tipo microfollicolare con microfollicoli bordati da cellule neoplastiche; nella sclerosante diffusa le cellule neoplastiche crescono e si diffondo in

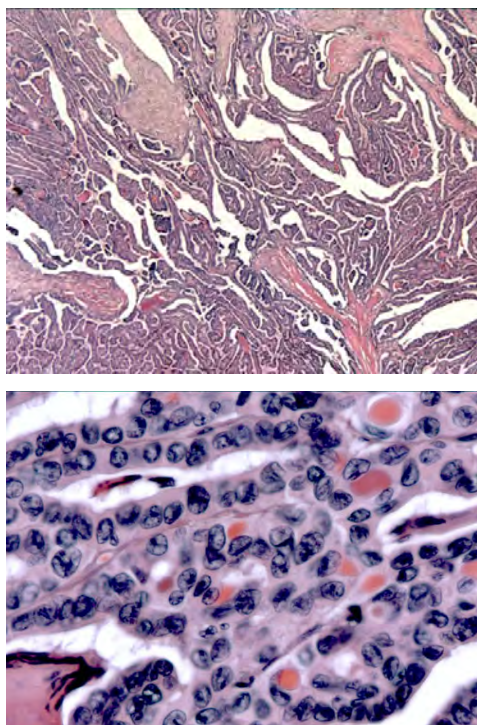



Figura 4.4: *Carcinoma papillare: sono evidenti le strutture papillari e le tipiche cellule neoplastiche.*

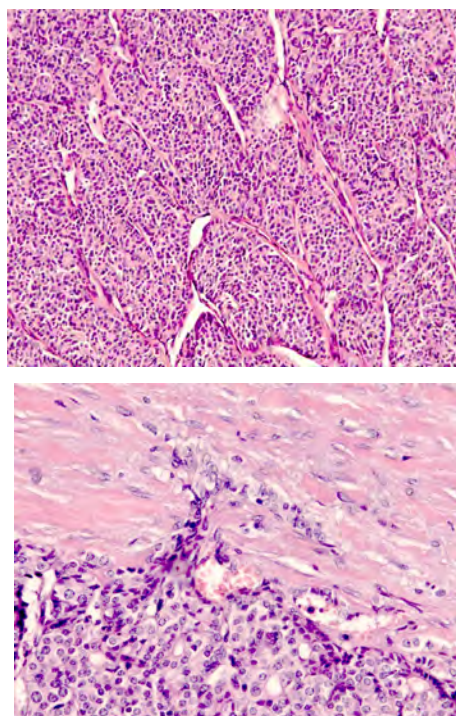



Figure 5.4: *Carcinoma follicolare: visione d'insieme del carcinoma con citologia indistinguibile da un nodulo microfollicolare. La diagnosi di malignità si pone con il "classico fungo" di cellule in seno alla capsula.*

maniera abnorme in tutto il parenchima; evidenti sono i corpi psammomatosi e la reazione fibrosa parenchimale. Infine è da ricordare la variante a cellule alte in cui il tumore cresce in ampie papille costituite da cellule più alte che larghe e altre variante come la solida e l'insulare che però, come già detto sono molto rare nel bambino; è frequente il riscontro di una marcata tiroidite linfocitaria di accompagnamento al tumore.

Le metastasi coinvolgono soprattutto i linfonodi regionali ed i latero-cervicali, ma sono possibili anche diffusioni a distanza soprattutto al polmone (6-8% dei casi) [59; 60].

La prognosi, in genere, è buona anche in presenza di diffusione extratiroidea locale e/o metastasi linfonodali [61; 62; 63; 64]. La diffusione marcata nei tessuti lassi del collo è un fattore prognostico sfavorevole, così come la variante istologica (la variante a cellule alte e soprattutto la sclerosante diffusa sono più aggressive rispetto a quelle classica e follicolare). C'è correlazione tra l'età d'insorgenza e la capacità di recidiva del tumore, infatti i tumori insorti precocemente tendono a dare un intervallo di tempo libero da malattia maggiore rispetto a quelli dell'età più avanzata [65].

Le neoplasie follicolari rappresentano un problema diagnostico differenziale e spesso la diagnosi è condotta più sul comportamento della massa rispetto al parenchima circostante che sulla base degli aspetti citologici. Infatti la citologia dei carcinomi follicolari è del tutto sovrapponibile a quella dei noduli microfollicolari benigni, ma segni patologici come una capsula fibrosa ispessita con una o

più aree d'invasione trans-capsulare "a fungo" da parte dei follicoli (Fig. 5.4); segni d'infiltrazione vascolare intesa come massa neoplastica "endotelizzata", cioè ricoperta da endotelio vascolare e non come massa neoplastica fluttante nel vaso o della capsula tiroidea, depongono per una diagnosi di carcinoma follicolare; la ricerca di queste caratteristiche deve essere condotta su un buon numero di prelievi ben orientati al fine di documentare ampiamente gli atteggiamenti "aggressivi" della massa neoplastica

Il carcinoma midollare della tiroide è una neoplasia che insorge sporadicamente o associata ad altre alterazioni endocrine multiple come l'iperplasia diffusa delle paratiroidi e il feocromocitoma (MEN IIA) oppure con ganglioneurosi intestinale, neuromi mucosi e sempre feocromocitoma (MEN IIB). La cellula da cui origina il tumore è la cellula C parafollicolare (neuroendocrine); infatti, caratteristicamente il tumore è positivo, all'immunoistochimica, verso anticorpi contro la calcitonina e la cromogranina . I casi sporadici di carcinoma midollare, molto frequenti nell'adulto, sono piuttosto rari in età pediatrica [66; 67] dove invece sono molto più frequenti quelli associati a MEN e a mutazioni del gene RET.

Macroscopicamente il tumore midollare è una massa a margini infiltranti, di colorito bianco-grigio, le dimensioni sono variabili: nelle forme sporadiche, in genere, sono masse uniche abbastanza voluminose, mentre nelle forme ereditarie sono spesso multipli e di dimensioni molto ridotte.

Microscopicamente il pattern di crescita è molto vario: solido, lobulare, trabecolare, a cellule fusate o piccole cellule uniformi; caratteristica è l'abbondante materiale amorfo eosinofilo che si ritrova nella massa (Fig. 6.4). Inoltre, nei casi sporadici non c'è associazione con l'iperplasia delle cellule C, mentre nelle patologie ereditarie l'associazione è frequente in più dei due terzi dei casi [68]. La prognosi dopo tiroidectomia totale è di circa

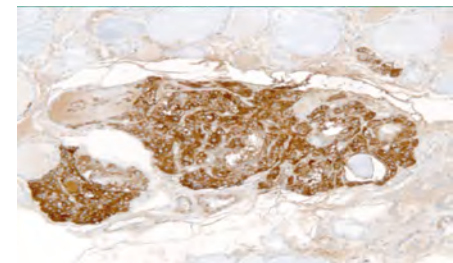
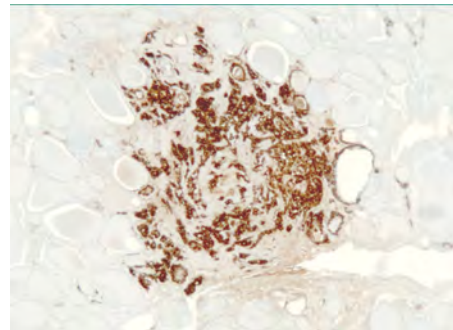
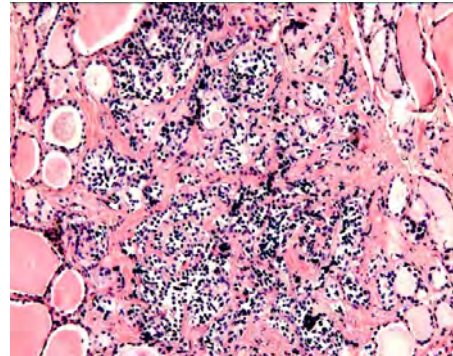



***Figure. 6.4**: Micro-carcinoma midollare: sono evidenti la crescita in lobuli separati da materiale eosinofilo amorfo e la positività con anticorpi verso la cromogranina e la calcitonina.*

60-70% di sopravvivenza a 5 anni [69; 71; 70], mentre una tiroidectomia totale profilattica in caso di alterazioni genetiche familiari (mutazioni RET) anche senza evidenza clinica di patologia, aumenta il periodo di sopravvivenza del 100%. Le metastasi sono frequenti a carico dei linfonodi regionali soprattutto in caso di masse voluminose ben palpabili e possono ricorrere anche dopo diversi anni di intervallo

libero da malattia.

La tiroide, in età pediatrica, è sede anatomica privilegiata anche di tumori della linea germinale: il cosiddetto *teratoma tireo-cervicale* ne è un esempio. Questo è un tumore tipicamente congenito, colpisce maschi e femmine in ugual modo, tipica complicanza temibile per la vita del paziente è la compressione delle vie aree superiori.

Macroscopicamente è un tumore cistico o solido di colorito variegato e che può avere diverse dimensioni. Istologicamente non differisce da quello delle altre sedi con una grande diversità di tessuti in esso riscontrabili, il grado di malignità è definito dal grado di maturità dei tessuti in esso rappresenti; in particolar modo è il tessuto nervoso che definisce il grado di malignità della neoplasia.

Altre neoplasie maligne, molto rare, sono di tumore come i linfomi maligni, tumori epiteliali *timoma-like* ecc…

GHIANDOLE PARATIROIDI

ANATOMIA

Solitamente sono quattro (due superiori e due inferiori), hanno piccole dimensioni (il peso complessivo alla nascita è di circa 30 mg e le loro dimensioni variano da 4 a 6 mm) e colorito roseo e aspetto solido con minima quantità di tessuto adiposo. Il tipo cellulare preminente è quello delle "cellule principali" che sono cellule con nucleo piccolo, rotondo e centrale con citoplasma chiaro; le cellule ossifile cominciano a comparire intorno alla pubertà. Il parenchima è riccamente vascolarizzato. La funzione paratiroidea è quella di regolare l'omeostasi del calcio nel sangue insieme con le cellule C parafollicolari della tiroide, infatti le cellule principali hanno la capacità di secernere il PTH (paratormone) che hanno funzione ipercalcemizzante, mentre le cellule C tiroidee hanno funzione ipocalcemizzante in quanto capaci di secernere la calcitonina. Il perfetto equilibrio tra i due ormoni determina un adeguato metabolismo del calcio ed è la concentrazione di questo ione a determinare la minore o maggiore funzione dei due tipi di cellule.

ALTERAZIONI DELLO SVILUPPO

Le *alterazioni dello sviluppo* possono riguardare la posizione (ectopia) o più frequentemente anomalie di numero; costituite da paratiroidi sovrannumerarie (nel 15% circa della popolazione)[72; 73].

L'*agenesia e l'ipoplasia* delle paratiroidi può essere dovuta ad un alterato sviluppo dell'apparato branchiale e per questo sono spesso associate con altre sindromi tra cui, la più frequente, la sindrome di DiGeorge [74].

ALTERAZIONI ACQUISITE

Le *alterazioni acquisite* come l'*iperplasia* delle ghiandole paratiroidi, o più frequentemente l'adenoma di una singola ghiandola, posso essere tra le cause di ipercalcemia nell'età infantile. L'iperparatiroidismo primitivo può essere sporadico o associato ad altre patologie come il tumore fibro-osseo della mandibola o, più comunemente con le MEN I e IIA in cui c'è mutazione di alcuni geni oncosoppressori localizzati sul cromosoma 11q per quello che riguarda la MEN I [75; 76; 77] o sul cromosoma 1q per quello che riguarda il tumore fibroso della mandibola [78; 79].

L'*iperparatiroidismo secondario*, invece può essere associato a patologie sistemiche come la insufficienza renale cronica, il deficit di Vit. D o le sindromi da malassorbimento, in questo caso le paratiroidi sono tutte coinvolte e sono iperplastiche.

Morfologicamente, l'adenoma della paratiroide è caratterizzato da un aumento di volume della ghiandola di diverse dimensioni; è una massa di colorito giallo-rossastra. All'istologia la popolazione cellulare prevalente è quella "a cellule principali" con architettura nodulare o diffusa, scarsa quantità di tessuto adiposo interposto. Il tessuto paratiroideo sano circostante è compresso

dalla massa proliferante

La morfologia delle ghiandole iperplastiche è del tutto simile a quella dell'adenoma, anche se le cellule che proliferano sono di tipo policlonale (sia le cellule principali che le ossifile), [80] ed il processo riguarda tutta la ghiandola.

Il carcinoma delle paratiroidi in età infantile è rarissimo e la diagnosi si fa soprattutto sulla base delle atipie cito-nucleari, della necrosi neoplastica, invasione capsulare e vascolare e sul numero di mitosi.

IL TIMO

Il timo è un organo impari e mediano situato nel mediastino anteriore, esso svolge un'importante funzione nella risposta immunitaria e nello sviluppo dei linfociti soprattutto T.

ANATOMIA

Il timo è una struttura conformata a "V" che si estende dalla tiroide al mediastino antero-superiore. La sua dimensione aumenta dalla nascita alla pubertà, per poi diminuire gradualmente fino all'età adulta ed in vecchiaia. Esso è circondato da una capsula fibrosa che penetra nel parenchima suddividendolo in numerosi lobuli; essi sono suddivisi, a loro volta, in zona corticale e zona midollare distinguibili all'istologia per la diversa colorazione al microscopio ottico: la zona corticale è più scura della midollare per i diversi rapporti tra le diverse cellule che le costituisono. Ognuna di questa zone è formata da diversi tipi di cellule: principalmente linfociti o timociti, cellule epiteliali che con le loro propaggini formano un fitto reticolo tridimensionale ed i macrofagi che sono particolarmente abbondanti in sede peri-vascolare e alla giunzione cortico-midollare. Altro tipo particolare di cellula che si ritrova nel timo è la cellula dendritica o interdigitata che pare abbia funzione di presentazione dell'antigene.

La maturazione dei timociti avviene dalla zona corticale alla zona midollare dove poi entrano nel circolo ematico. Sembra siano le cellule epiteliali, insieme con i macrofagi e le cellule dendritiche, a creare il microambiente giusto per la maturazione corretta dei timociti,.

Infatti sembra che esse siano correlate con la produzione di citochine (ormoni timici veri e propri) utili alla proliferazione e differenziazione dei timociti e sembra che regolino il processo di selezione positiva nei confronti dei cloni linfocitari più efficienti alla risposta immunitaria e di selezione negativa nei confronti dei cloni aberranti o difettosi [81].

PATOLOGIE DEL TIMO

L'atrofia del timo, oltre ad essere espressione della normale involuzione dell'organo durante l'età, può essere anche chiaro segno di patologia dovute a stress acuti, uso di farmaci (cortisonici), malnutrizione, irradiazione. Il quadro anatomo-patologico in questo caso è dominato dalla distruzione dei linfociti che vanno incontro a carioressi, la quota di macrofagi aumenta drasticamente e nel complesso il timo assume l'aspetto a "cielo stellato".

Per l'importante ruolo che il timo riveste nella maturazione del linfocita e quindi nella risposta immunitaria, l'*ipoplasia* del timo è associata con immunodeficienze primarie o secondarie sia della linea β-cellulare che della linea T-cellulare. Tra le immunodeficienze primarie si ricordano: la sindrome di DiGeorge, la disgenesia reticolare, l'immunodeficienza combinata e l'atassia-teleangectasia.

La sindrome Di George è il risultato di un alterato sviluppo delle strutture di derivazione dal terzo e quarto arco branchiale; per cui le alterazioni saranno a carico di timo e delle paratiroidi (ipoplasia o aplasia), dei vasi arteriosi e sono associate anche alterazioni della faccia ed eventualmente atresie esofagee, ipoplasia/aplasia della tiroide. La sindrome non è ereditaria, ma è determinata da fattori che agiscono durante la quarta-sesta settimana di gestazione. L'alterazione cromosomica che è stata identificata è a carico del cromosoma 10

con monosomia o parziali delezioni [82; 83; 84].

Istologicamente nelle sindromi di DiGeorge incompleta con ipoplasia del timo, questo si presenta normale, con una normale lobulatura, una normale distinzione cortico-midollare e presenza di corpuscoli di Hassall.

L'iperplasia timica si manifesta spesso come massa mediastinica. Istologicamente si riconoscono due tipi:

- iperplasia timica vera caratterizzata da un aumento di dimensioni uniforme della ghiandola con mantenimento della normale architettura microscopica;
- iperplasia linfoide in cui nel parenchima timico si ha la presenza di centri germinativi identici a quelli dei linfonodi.

L'iperplasia linfoide può essere manifestazione solitaria, o associarsi ad infiammazioni croniche o a malattie autoimmuni come per esempio la miastenia gravis, la malattia di Addison, il morbo di Graves, il LES.

Tra le *neoplasie maligne* del timo ricordiamo i linfomi maligni, identici per classificazione ed istotipi a quelli delle altre sedi e i timomi che verranno trattati in questa sessione.

I timomi sono proliferazioni neoplastiche delle cellule epiteliali timiche, sono relativamente rari nei bambini.

Macroscopicamente sono delle masse piuttosto voluminose, di colorito biancastro e margini irregolari, la consistenza è teso-elastica. Non sono infrequenti degenerazioni cistiche della massa neoplastica. Istologicamente sono composti da cellule epiteliali proliferanti e linfociti, la classificazione è fatta in base alla quota di linfociti. Infatti nei timomi a predominanza linfocitaria circa 2/3 delle cellule sono linfociti e la componente epiteliale è ridotta; nei timomi a componente epiteliale il rapporto è invertito e le cellule epiteliali crescono in nidi separati da bande fibrose. Esistono poi i timomi misti che sono costituiti da componente epiteliale e linfocitaria in uguale misura.

Esistono diverse classificazioni per inquadrare i timomi; la prima prevede la suddivisione in [85]:

- timoma a cellule fusate,
- timoma linfocitario,
- timoma epiteliale
- timoma misto.

Più recentemente è stata proposta una ulteriore classificazione basata su criteri morfofunzionali [86]:

- timoma midollare,
- timoma misto,
- timoma prevalentemente corticale (organoide),
- timoma corticale,
- carcinoma timico ben differenziato.

La più recente e adottata è quella redatta dalla WHO nel 1999 [87], che prevede la suddivisione dei timomi in due gruppi in base alla morfologia della componente epiteliale. Infatti tumori con componente epiteliale con nuclei cellulari fusati o ovali sono definiti "tipo A" (dove "A" sta per "atrophic" e ripercorre il quadro del timo in età adulta) , viceversa tumori con nuclei epitelioidi sono definiti di "tipo B" (dove "B" sta per "bioactive" e ripercorre il quadro del timo in età pediatrica-giovanile), i tumori con caratteri intermedi sono definiti di "tipo AB". I tumori di tipo B si suddividono, a loro volta, in B1, B2, B3 in relazione alla presenza di linfociti ed al grado di atipie. Esiste, infine il "tipo C" che identifica il carcinoma timico.

La prognosi dipende da invasione capsulare e vascolare (tumori capsulati confinati all'organo sono considerati benigni), infiltrazione dei tessuti molli circostanti e degli organi adiacenti, metastasi ai linfonodi (cervicali e mediastinici) ed ematogene (soprattutto a polmone, fegato, osso e ovaio) e dalla diversa aggressività tumorale; quest'ultima dipende dal tipo istologico tenendo conto che i timomi di tipo "A" sono i meno aggressivi, ed il tipo "C" è il più aggressivo in assoluto, il tipo "AB", "B1", "B2" e "B3" hanno tutti grado di aggressività intermedio tra i due [88].

Altri tipi di tumori timici sono: il carcinoma a cellule squamose cheratinizzante e non cheratinizzante, il carcinoma linfoepitelioma-like, il carcinosarcoma, il carcinoma a cellule

chiare, il carcinoma basalioide, il carcinoma mucoepidermoide, il carcinoma a piccole cellule e quelli derivati da timo ectopico o di residui degli archi branchiali (timoma amartomatoso ectopico, il tumore epiteliale fusato con elementi timici ed il carcinoma con elementi timici).

PATOLOGIA TRACHEO-ESOFAGEA

Diverse sono le alterazioni che possono riguardare lo sviluppo della trachea e dell'esofago: atresie, agenesie, ipoplasie, stenosi congenite, tracheo ed esofagomalacie, duplicazioni; sono tutte alterazioni relativamente rare che possono essere associate a sindromi genetiche multiple.

Trattazione a parte merita la *fistola tracheoesofagea*, che ha una frequenza di 1 su 1000-2500 nascite ed è spesso associata con atresia esofagea.

La patogenesi riconosce un'alterata divisione dello sviluppo del tubo intestinale e respiratorio, con la persistenza di comunicazioni anomale tra i due tubi.

Anatomicamente esistono diverse varietà, ma nel tipo più frequente l'esofago è diviso in due tronconi non comunicanti. Il troncone prossimale termina a fondo cieco ed è di diametro dilatato, mentre il troncone distale comunica con la trachea tramite una fistola che parte dalla parete posteriore della trachea a circa 1 cm prima della biforcazione bronchiale. Istologicamente la mucosa esofagea e quella tracheale sono perfettamente normali, la fistola è rivestita da epitelio esofageo che bruscamente si interrompe appena entra in contatto con la componente tracheale. É possibile la metaplasia squamosa dell'epitelio tracheale che coinvolge la *pars membranacea* e qualche volta l'epitelio dei bronchi prossimali, che sembra essere il risultato di un alterato sviluppo dell'embriogenesi esagerato dai fattori chimici (alimenti, succhi gastrici, terapia con ossigeno) e infettivi [89,90].

Altro tipo abbastanza raro di fistola è la cosiddetta "fistola a tipo H" in cui non c'è associazione con l'atresia dell'esofago; in questo caso i sintomi sono abbastanza tardivi e la diagnosi è posta solo nell'infanzia o addirittura in età adulta [91; 92].

Bibliografia

1. Thanh Nguyen, M.D "Branchial Cleft Cysts; July 10,1997". from Grand Round Archive of the Baylor college of medicine - Department of otorhinolaryngology and comunicative sciences, Huston, Texas
2. Doi O, Hutson JM, Myers NA, McKelvie PA. "Branchial remnants: a review of 58 cases." J Pediatr Surg. 1988 Sep;23(9):789-92.
3. Takimoto T, Yoshizaki T, Ohoka H, Sakashita H. "Fourth branchial pouch anomaly." J Laryngol Otol. 1990 Nov;104(11):905-7.
4. Arnot RS. "Defects of the first branchial cleft." S Afr J Surg. 1971 Apr-Jun;9(2):93-8.
5. Work WP. "Newer concepts of first branchial cleft defects." Laryngoscope. 1972 Sep;82(9):1581-93.
6. Bailey BJ, ed. Head and Neck Surgery Otolaryngology. J.B. Lippincott. Philadelphia. 1993.
7. Godin MS, Kearns DB, Pransky SM, Seid AB, Wilson DB."Fourth branchial pouch sinus: principles of diagnosis and management" Laryngoscope. 1990 Feb;100(2 Pt 1):174-8
8. Cameselle-Teijeiro J, Varala Duran J, Sambade C, et al. "Solid cell nests of the thyroid: light microscopy and immunohistochemical profiles." Hum Pathol 1994; 25: 684-693.
9. Groves AK, Bronner-Fraser M, "neural crest diversification" Curr Top Dev Biol 1999; 43: 221-258.
10. Martin V, Martin L, Viennet G. et al., "Ultrastructural features of solid cell nests of the human thyroid gland : a study of 8 cases." Ultrastructur Pathol 2000; 24: 1-8.
11. Devos H, Rodd C, Gagne N. et al., "A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations". J Clin endocrinol metab 1999; 84: 2502-2506.
12. Di Lauro R. Damante G, De Felice M, et al., "molecular events in the differentiation of the thyroid gland" J Endocrinol Invest 1995; 18: 117-119.
13. Macchia PE, Felice MD, Lauro RD, "Molecular genetics of congenital hypothyroidism" Curr Opin Genet Dev 1999; 9: 289-294.
14. Macchia PE, Lapi P, Krude H, et al., "PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis" Nat Genet 1998; 19: 83-86.
15.Mansouri A, Chowdhury K, Gruss P. "Follicular cells of the thyroid gland require Pax8 gene function." Nat Genet 1998; 19: 87-90.
16. Tell G, Pellizzari L, Esposito G, et al.,

"Structural defects of a Pax8 mutant that gives rise to congenital hypothyroidism". Biochem J 1999; 32: 106-111.

17. Batsakis JG, El-Naggar AK, Luna MA. "Thyroid gland ectopias" Ann Otol Rhinol Laryngol 1996; 105: 996-1000.

18. Di Benedetto V. "ectopic thyroid gland in submandibular region stimulating a thyroglossal duct cyst: a case report" J Pediatr Surg 1997; 32: 1745-1746.

19. Kurman RJ, Prabha AC. "Thyroid and parathyroid glands in the vaginal wall: report of a case" Am J Clin Pathol 1973; 59: 503-507.

20. Brown RL, Azizkhan RG. "Pediatric Head and neck lesions" Pediatr Clin North Am 1998; 45: 889-905.

21. Dehner LP."Congenital anomalies of the head and neck" In Pilch BZ ed. Head and neck surgical pathology. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2001: 1-33.

22. Heshmati HM, Fatourechi V, van Heerden JA, et al., Thyroglossal duct carcinoma: report of 12 cases. Mayo Clin Proc 1997; 72: 315-319.

23. Rosoff PM, McGregor LM. "Papillary adenocarcinoma of the thyroid in a thyroglossal cyst" Pediatr Hematol Oncol 2000; 17: 591-595.

24. Apel RL, Asa SL, Chalvardjian A et al., "Intrathyroidal lymphoepithelial cysts of probable branchial origin" Hum Pathol 1994; 25: 1238-1242.

25. Yoskovitch A, Laberge JM, Rodd C, et al., "Cystic thyroid lesions in childer" J Pediatr Surg 1998; 33: 866-870.

26. McHenry C, Smith M, Lawrence AM, et al., "Nodular thyroid disease in children and adolescents: a high incidence of carcinoma" Am Surg 1988; 54; 444-447.

27. HungW, Anderson KD, Chandra RS, et al., "Solitary thyroid nodules in 71 children and adolescents" J Pediatr Surg 1992; 27: 1407-1409.

28. HungW ""Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents. A 35-years experience" Horm Res 1999; 52:15-18.

29. HungW "Graves disease in children" Curr Ther Endocrinol Metab 1997; 6; 77.81.

30. Jaksic J, Dumic M, Filipovic B et al., "Thyroid diseases in a school population with thyromegaly" Arch Dis Child 1994; 70: 103-106.

31. Dayan CM, Daniels GH. "Chronic autoimmune thyroiditis" N Engl J Med 1996; 335: 99-107.

32. Bajpai M, Rohatgi M, Gupta DK et al., "Acute suppurative thyroiditis in children" Indian J Pediatr 1992; 59: 127-129.

33. Lough DR, Ramadan HH, Aronoff SC. "Acute suppurative thyroiditis in children" Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 114: 462-465.

34. DeRoux N, Polak M, Couet J, et al., A neomutation of the thyroid-stimulating hormone receptor in a severe neonatal hyperthyroidism J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2023-2026.

35. Fuhrer D, Mix M, WillgerodtbH et al., autosomal dominant nonautoimmune hyperthyroidism. Clinical features-diagnosis-therapy. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998; 106 (suppl 4): S10-S15.

36. Gruters A, Schoenberg Biebermann H, et al., Severe congenital hyperthyroidism caused by a germ-line neo mutation in the extracellular portion of thytropin receptor. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1431-1436.

37. Medeiros-Neto G, Gil-Da-Costa MJ, Santos CL, et al., " Metstatic thyroid carcinoma ariseing from congenital goiter due to mutation in the thyroperoxidase gene" J Clin Endocrinol Metab 1998, 83: 4162-4166.

38. Danese D, Gardini A, Farsetti A. "Thyroid carcinoma in children and adolescents" Eur J Pediatr 1997; 156: 190-194-

39. Ceccarelli C, Pacini F, Lippi F. "Thyroid cancer in children and adolescents" Surgery 1988; 104: 1143-1148.

40. Stratakis C, Chrousos GP, "Endocrine tumors" In Pizzo PA, Poplack DG, eds "principles and practice of pediatric oncology" 3rd ed. Phildelphia: Lippincot-Raven Publishers, 1997: 947-976.

41. Estevao-Costa J, Gil-Da-Costa MJ, Medina AM, "Thyroid carcinoma in a new born: clinical challenger in managing the first recorded case". Med Pediatr Oncol 2000; 34: 290-292.

42. Mills SE, Allen MS Jr. Congenital occult papillary carcinoma of the thyroid gland. Hum Pathol 1986; 17: 1179-1181.

43. Stratakis C, Courcoutsakis NA, Abati A. Thyroid gland abnormalities in patients with the sindrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overacvity, and schwannomas. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82; 2037-2043.

44. Perrer ND, van Heerden JA, Goellner JR. thyroid cancers in patients with familiar adenomatous polyposis. World J Surg 1998; 22: 738-742.

45) Lewinski A, FerencT, Sporny S, et al., "Thyroid carcinoma: diagnostic and therapeutic approach; genetic background (review)" Endocr Regul 2000; 34: 99-113.

46. Cetta F, Pelizzo MR, Curia MC. "Genetics and clinico-pthologicl findings in thyroid carcinomas associated with familiar adenomatous polyposis" Am J Pathol 1999; 155: 7-9.

47. Corvi R, Berger N, Balczon R . "RET/PCM-1: a novel fusion gene in papillary thyroid carcinoma" Oncogene 2000; 19: 4236-4242.

48. Fenton CL, Lukes Y, Nicholson D. The RET/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. J Clin Endocrin Metab 2000; 85: 1170-1175.

49. Komminoth P. "The RET proto-oncogene in medullary and papillary thyroid carcinoma. Molecular features, pathophysiology and clinical implications" Virchows Arch 1997; 431: 1-9.

50. Elisei R, Romei C, Vorontsova T. "RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults" J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jul;86(7):3211-6.

51. Michielis FM, Billaud M. "the RET gene in thyroid patholgy" Arch Anat Cytol Pathol 1998; 46: 19-30.

52. Pacini F, Elisei R, Romei C. "RET proto-oncogene mutations in thyroid carcinomas: clinical rilevance" J Endocrinol Invest 2000; 23: 328-338.

53. Sugg SL, Ezzat S, Zheng L, et al., "Oncogene profile of papillary thyroid carcinoma" Surgery 1999; 124: 46-52.

54. Eng C. "RET proto-oncogene in the development of human cancer" J Clin Oncol 1999; 17; 380-393.

55. Lam T, Montone KT, Nolan KA. Ret oncogene activation in papillary thyroid carcinoma: prevalence and implication on the histological parameters. Hum Pathol 1998; 29: 565-568.

56) Rabes HM, Klugbauer S. "Molecular genetics of childwood papillary thyroid carcinomas after irradiation: high prevalence of RET rearrangement" Recent Results Cancer Res 1998; 154: 248-264.

57. Al-Shaik A, Ngan B, Daneman A, et al., "Fine-needle aspiration biopsy in the managment of thyroid nodules in children and adolescents" J Pediatr "001; 138: 140-142.

58. Chan JK, Saw D. "The grooved nucleus. A useful diagnostic criterion of papillary carcinoma of the thyroid". Am J Surg Pathol 1986; 10: 672-679.

59. LaQuaglia MP, Black T, Holcomb GW 3rd . Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the surgical discipline Committee of the children's cancer group". J pediatr Surg 2000; 35: 955-959.

60. Samuel AM, Rajashekharro B, Shah DH. "Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differenziated thyroid cancer" J Nucl Med 1998; 39: 1531-1536.

61. Bucsky P, ParlowskyT. "Epidemiology and therapy of thyroid cancer in children and adolescents" Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997; 105 (suppl 4): 70-73.

62. Hallwirth U, Flores J, Kaserer K. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents: the importance of adeguate surgery" and review of literature. Eur J Pediatr Surg 1999; 9: 359-363.

63. Jarzab B, Handkiewicz Junak H, Wloch J. "Multivariate Analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children". Eur J Nucl Med 2000; 27: 833-841.

64. Newman KD, Black T Heller G. "Differentiated thyroid cancer: determinants of the desease progression in patients < 21 years of age at diagnois: . A case report from the Surgical Discipline Committee of the children's cancer group" Ann Surg 1998; 227; 533-541.

65. Alessandri AJ, Goddard KJ Blair GK. "Age is major determinant of recurrence in pediatric differentiated thyroid carcinoma" Med Pediatr Oncol 2000; 35: 41-46.

66. Randolph GW, Maniar D. "Medullary carcinoma of the thyroid" Cancer Control 2000; 7: 253-261.

67. Telander RL, Moir CR. "Medullary thyroid carcinoma in children" Semin Pediatr Surg 1994; 3: 188-193.

68. Hinze R, Holshauses HJ, Gim O. "Primari hereditary medullary thyroid carcinoma-C-cell morphology and correlation with preoperative calcitonin level" Virchow Arch 1998; 433: 203-208.

69. Girelli ME, Nacamulli D, Pelizzo MR. "Medullary thyroid carcinoma: clinical features and long-term follow-up of seventy-eight patients treated between 1969 and 1986": Thyroid 1998; 8: 517-523.

70. Johnston LB, Chew SL, Trainer PJ. "Screening children at risk of developing inherited endocrine neoplasia syndromes" Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 52: 127-136.

71. Raue F, Kotzerke J, Reinwein D. Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: an evaluation of 741 patients from the german medullary thyroid registrer. Clin Investing 1993; 71: 7-12.

72. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 1984; 95: 14-21.

73. Gilmour J. "Some developmental abnormalities of the thymus and parathyroids" J Pathol Bacteriol 1941; 52: 213-218.

74. Robinson HB Jr. "DiGeorge's or the III-IV pharyngeal pouch sindrome: pathology and a theory of pathogenesis". Perspect Pediatr Pathol 1975; 2: 173-206.

75. Hoff AO, Cote GJ, Gangel RF. Multiple endocrine neoplasias". Annu Rev Physiol 2000; 62: 377-411.

76. Marx SJ, Argwall SK, Kester MB. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic features of the hereditary endocrine neoplasias" Recent Prog Horm Res 1999; 54: 397-438.

77. Marx S, Spiegel AM, Sarulis MC. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. Ann Intern Med 1998; 129: 484-494.

78. The BT, Farnebo F, Kristoffersson U. Autosomal dominant primary hyperpathyroidism and jaw tumor syndrome associated with renal hamartomas and cystic kidney disease: linkage to 1q21-q32 and loss of the wild type allele in renal hamartomas. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 4204-4211.

79. Wassif Ws, Farnebo F, The BT. "Genetic studies of a family with ereditary hyperpathyroidism- and jaw tumor syndrome" Clin Endocrinol (Oxf) 1999;

50: 191-196.
80. Shan L, Nakamura Y, Nakamura M. Genetic alterations in primary andsecondary hyperpathyroidism. Pathol Int 1998; 48: 569-574.
81. Balboni GC, Bastianini A, Brizzi E et al., “Anatomia umana” edi-ermes s.r.l 1993.
82. Daw SC, Taylor C, Kramar M. “A common region of 10p deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndromes” Nat Genet 1996; 13: 458-460.
83. Rosen FS. “Classification of the primary immunodeficiency diseases” Diagn Immunopathol 1995; 14: 231.
84. Schuffenhauer S, Seidel H, Oechsler H et al., “DiGeorge syndrome and partial monosomy 10p: case report and review” Ann Genet 1995; 38: 162-167.
85. Lattes R. “Timoma and other tumors of the thymus. An Analysis of 107 cases” Cancer 1962; 15: 1224-1260.
86. Quintanilla-Martinez L; Wilkins E, et al., “Thymoma hystologic classification i san indipendent prognostic factor” Cancer, 1994; 74: 606-617.
87. Rosai J. “Histological typing of tumors of the thymus” Berlin 1999, Springer
88. “Rosai and Ackerman’s Surgical pathology”; Mosby ed. 2004; Vol. 1: 476-480
89) Hoyme EH, “The upper gastro-intestinal system”. In Stevenson RE, Hall JG, Good RM editors: Human malformations and related anomalies, vol II New York, 1993. Oxford University Press.
90. Couriel JM, Hibbert M, Olinsky A. “Long term pulmunary conseguences of oesophageal atresia with tracheooesofageal fistola”, Acta Paediatr scand 1982; 71: 973.
91. Mullard KS, “Congenital tracheoesophageal fistula without atresia of oesophagus”, J Thorac Surg 1954; 28: 39.
92. Stephens RW Lingerman RE, Lawson LJ. “Congenital tracheoesophageal fistulas in adults” Ann Otol Rhinol Laryngol 1976; 85: 613.

Capitolo 5

Semeiotica e metodologia clinica delle tumefazioni del collo

P. Signoretti, M. Mordenti, R. Pericoli,C. Spinelli
A. Marsciani, M. Scarpellini, F. Carfagnini,V. Vecchi, S. Federici

Le classiche regioni dell'anatomia topografica mal si prestano a localizzare le malattie del collo di interesse chirurgico, pertanto è più conveniente ai fini semeiologici suddividere il collo in:

1- regioni mediane - sopraioidea
- laringo-tracheale

2- regioni laterali - sottomascellare
- carotidea
- sopraclaveare

3- regione posteriore o nucale.

La *regione sopraioidea* ha forma triangolare a base inferiore (corrisponde all'osso ioide) ed apice superiore (corrispondente alla sinfisi mentoniera); i due lati corrispondono al ventre anteriore dei muscoli digastrici. In questo triangolo hanno sede i linfonodi sottomentonieri a cui affluiscono i linfatici della parte media del labbro inferiore.

La *regione laringotracheale* si estende verticalmente dall'osso joide al giugulo, nel suo ambito sono comprese le seguenti informazioni: osso joide, spazio tirojoideo (hanno sede alcuni piccoli linfonodi a cui afferiscono i linfatici del velo pendulo, delle tonsille, del faringe, della lingua e delle gengive), cartilagine tiroidea (c.d. pomo d'Adamo), spazio cricotiroideo (sede di alcuni linfonodi cui affluiscono i linfatici della parte superiore della laringe), cartilagine cricoide, trachea.

L'apparato laringo-tracheale si sposta in senso verticale con i movimenti di deglutizione. Al di dietro di esso sono situati faringe ed esofago, al davanti la ghiandola tiroide.

La *regione sottomascellare* ha forma triangolare con un lato superiore corrispondente al margine inferiore della mandibola e due lati inferiori limitati rispettivamente dal ventre anteriore e da quello posteriore del muscolo digastrico. Nel triangolo così delimitato hanno sede la ghiandola sottomascellare ed alcuni linfonodi a cui affluiscono i linfatici della guancia, dei margini e della superficie dorsale mediana della lingua, del pavimento buccale.

La *regione carotidea* corrisponde alla proiezione cutanea del muscolo sternocleidomastoideo, in essa sono compresi il fascio nervo-vascolare del collo e numerosi linfonodi (gruppo superiore - che riceve i linfatici da parte del cuoio capelluto, dell'orecchio, delle guancie, delle tonsille, del faringe, dell'esofago, della trachea -, gruppo inferiore - a cui affluiscono i linfatici provenienti dalla tiroide).

C. Spinelli: Tumefazioni e malformazioni del collo in età pediatrica. Piccin eds Padova, 2006

La *regione sopraclaveare*, è limitata in basso dal margine superiore della clavicola e ai lati dal margine posteriore dello sternocleidomastoideo e da quello anteriore del trapezio; questa regione comprende formazioni assai importanti quali: le corde del plesso brachiale, l'apice polmonare, l'arteria succlavia, l'arteria vertebrale e numerosi linfonodi che ricevono i linfatici dei tegumenti del collo, dalla tiroide, rami linfatici provenienti dalla mammella, dall'apice polmonare e a sinistra linfatici provenienti dai visceri addominali e dal testicolo.

La *regione nucale* si estende da una linea che unisce le due mastoidi, sfiorando la protuberanza occipitale esterna, fino ad una linea passante a livello dell'apofisi spinosa della VII vertebra cervicale; subito al di sotto della protuberanza si localizza la fossetta occipitale, corrispondente allo spazio occipito-atlantoideo; qui hanno sede i linfonodi sottoccipitali a cui affluiscono i linfatici del cuoio capelluto del vertice e dell'occipite.

ESAME OBIETTIVO

Prima di iniziare l'esame bisogna scoprire interamente collo e parte superiore del torace, affinchè non sfuggano i rapporti esistenti tra le parti. L'esame obiettivo locale comprende le seguenti fasi:

- Ispezione,
- Palpazione,
- Ascoltazione.

Il completamento semeiologico comprende:

- Esame funzionale,
- Esami di laboratorio e strumentali.

ISPEZIONE

L'esame ispettivo del collo ha il compito di rilevare e descrivere:

a. conformazione,
b. atteggiamento,
c. sporgenze e depressioni normali,
d. movimenti spontanei normali,
e. eventuali tumefazioni abnormi,
f. eventuali soluzioni di continuo.

a) Conformazione. Numerosi sono gli aspetti che assume la conformazione del collo in rapporto all'abito costituzionale e a deformazioni, congenite oppure acquisite. Alcune deformazioni sono caratteristiche e facilmente riconoscibili, ricordiamo fra di esse:

Il collo proconsolare (o collare di Stokes); consiste in un uniforme aumento volumetrico in toto del collo, con scomparsa della fossa giugulare e spianamento delle regioni sopraclaveari; la deformità è tipica di alcuni soggetti congenitamente predisposti, ma assume talora significato patologico, ad esempio nelle forme settiche della scarlattina per compromissione dei linfonodi cervicali, nelle compressioni mediastiniche per l'edema conseguente al difficoltoso deflusso del sangue verso il collo e nei flemmoni del collo.

La sindrome di Klippel-Feil; malformazione congenita caratterizzata da riduzione numerica delle vertebre cervicali e da fusione di più corpi vertebrali oppure da associazione di entrambe le viziature; i portatori vengono chiamati "uomini senza collo" poichè l'abnorme brevità del segmento cervicale fa sì che il capo sembra poggiare direttamente sulle spalle.

b) Atteggiamento. Il soggetto normale ha il collo eretto e simmetrico, gli atteggiamenti viziati sono a volte correggibili, talora obbligati. Un atteggiamento vizioso caratteristico, dovuto a retrazione o contrattura unilaterale del muscolo sternocleido mastoideo - SCM- , è il torcicollo che può essere congenito o acquisito. Il torcicollo congenito è dovuto ad una contrattura dello SCM che può aver luogo durante la vita intrauterina e stabilirsi per un processo di fibrosi e per accorciamento secondario a stiramento o torsione durante il parto. Talora è possibile palpare, nella prima settimana di vita, un ematoma dello SCM. Si associa ad asimmetria della testa, della faccia, del rachide, della spalla e del torace.

c) Sporgenze e depressioni normali. Molte di esse sono scarsamente visibili, o non lo sono affatto, nei soggetti obesi. Rilievi e depressioni di più immediato riscontro sono: il giugulo, la prominenza della cartilagine

tiroidea, il margine anteriore dei mm. SCM, le fosse sopraclavicolari, i tronchi venosi che attraversano il collo in senso cranio-caudale.

d) Movimenti spontanei fisiologici. Sono correlati con la funzione circolatoria, con la respirazione e con gli atti di deglutizione. Nei soggetti magri a collo iperesteso sono visibili le pulsazioni delle carotidi; esse in casi patologici si fanno accentuate fino ad impartire al capo dei movimenti di scuotimento sincroni con il polso (insufficienza aortica, persistenza del dotto arterioso di Botallo, pervietà settale, malattia di Flajani-Basedow). Pulsazioni venose evidenti si evidenziano nel corso di scompensi delle sezioni destre del cuore e risaltano in maniera particolare nelle insufficienze tricuspidali. Una pulsazione visibile della laringe (polso laringeo) si osserva a collo fortemente esteso in alcuni soggetti magri con azione cardiaca concitata. I movimenti di deglutizione sono rispettivamente apprezzabili al collo sotto forma di un sollevamento dell'apparato laringo-tracheale. La mancata ascesa dell'apparato laringo-tracheale durante i movimenti di deglutizione è indice di processi patologici che immobilizzano queste formazioni.

e) Eventuali tumefazioni abnormi. Verranno descritte: sede, forma e volume, limiti, colore, superficie, movimenti spontanei fisiologici, rapporti con regioni vicine e tessuti circostanti.

f) Eventuali soluzioni di continuo. Alcune soluzioni di continuo si rendono evidenti all'ispezione con aspetti caratteristici da influire decisamente sull'orientamento diagnostico: ricordiamo, ad esempio, *le fistole mediane del collo* (originate da una cisti tireoglossa o localizzate per lo più in corrispondenza della membrana tiro-iodea, raramente più in basso; l'orifizio è rotondeggiante, poco o nulla rilevato, spesso piccolissimo, da cui può gemere liquido filante o francamente purulento in caso di infezione, in tal caso la cute si presenta arrossata. L'orifizio si continua con un tramite fistoloso che si segue fino all'osso ioide, a cui fortemente aderisce, eccezionalmente giunge fino al forame cieco linguale ed allora si ha scolo di saliva); *le fistole laterali del collo* (originate dal seno cervicale e dal secondo solco branchiale interno); si localizzano in corrispondenza del margine anteriore dello SCM, per lo più a 3 cm sopra lo sterno; l'orifizio è rotondeggiante, infossato, circondato da cute normale, il tramite si dirige verso il grande corno dell'osso ioide, a cui aderisce, e si approfonda verso il faringe, ove talora si apre in corrispondenza della fossetta di Rosenmuller; con la deglutizione l'orifizio viene attratto verso l'alto, essendo il tramite aderente all'osso ioide. In queste soluzioni di continuo descriveremo sede, forma, dimensioni, margini, fondo (esplorato mediante sonde, specilli, cateteri), materiale secreto e rapporti con le strutture vicine.

PALPAZIONE

E' un tempo fondamentale dell'esame obiettivo e ha il compito di riconoscere e descrivere:

a) le formazioni anatomiche che fanno parte del collo,
b) eventuali tumefazioni abnormi,
c) eventuali soluzioni di continuo.

La palpazione va eseguita nel seguente ordine. Triangolo anteriore, regione sottomentoniera, laringe e trachea, regioni latero-cervicali, regioni sovraclaveari, regioni nucali.

Strettamente connessa con l'esame palpatorio dei muscoli SCM e del fascio vascolare del collo è la ricerca dei numerosi linfonodi che sono situati nella regione carotidea, nella fossa sopraclaveare nella regione sottomandibolare. Per un obiettivo apprezzamento dei linfonodi bisogna provocare il rilasciamento del muscolo SCM dal lato ove si porta l'esame; ciò si ottiene facendo ruotare il capo semiflesso verso il lato interessato.

La ricerca dei linfonodi sopraclaveari nei casi iniziali o dubbi esige una metodica scrupolosa: si invita il bambino a flettere fortemente il capo ruotando verso il lato dell'esame mentre l'esaminatore, situato posterior-

Figura 1.5 *Palpazione e rapporti delle tumefazioni del collo con i muscoli SCM.*

mente, si esegue la palpazione con il 2°e 3° dito della mano destra infossate al di dietro della clavicola. Talora si resta nel dubbio fra un linfonodo ingrossato e il ventre posteriore dell'omo-ioideo, che attraversa obliquamente la regione; è sufficiente in tal caso invitare il paziente a ruotare il capo verso il lato opposto e a sollevare attivamente il moncone della spalla omolaterale per dirimere il dubbio (Fig. 1.5). La palpazione del collo termina con l'esame della tiroide. La palpazione di eventuali tumefazioni del collo si esegue nell'ordine seguente:

- *termotatto,*
- *sede,*
- *forma e volume,*
- *limiti,*
- *sollevabilità della pelle in pliche,*

Figura 2.5:
A. massa non infiammata, mobile rispetto i piani sovrastanti, e sottostanti.
B. massa immobile da flogosi - ascesso e cellulite, arrossata e calda al termotatto.

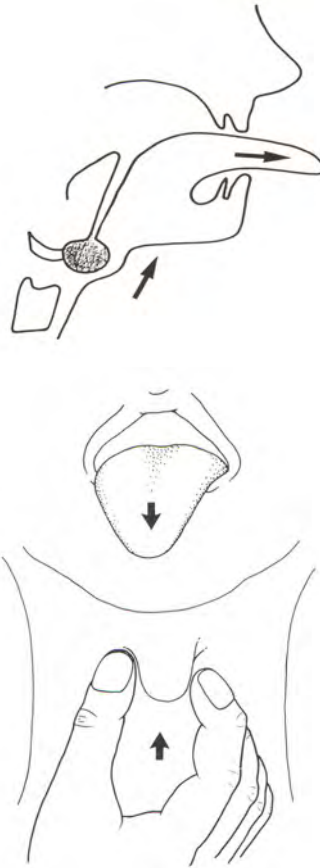
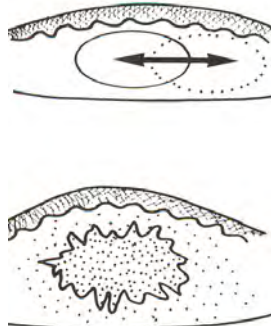



Figura 3 a - b.5: *Dimostrazione del movimento della cisti del dotto tireoglosso con protusione della lingua.*

- *movimenti fisiologici spontanei* (rapporti con gli atti respiratori, con la deglutizione, con i vasi del collo) (Fig. 3 a-b),
- *mobilità con monovre speciali* (Valsalva, Muller),
- *consistenza,*
- *dolorabilità,*
- *spostabilità* (Fig.2 a,b..5),
- *riducibilità* (Figg.4.5),
- *pulsatilità*,
- *rapporti con regioni e formazioni vicine* e in particolare con i muscoli SCM, con i mm anteriori della trachea.

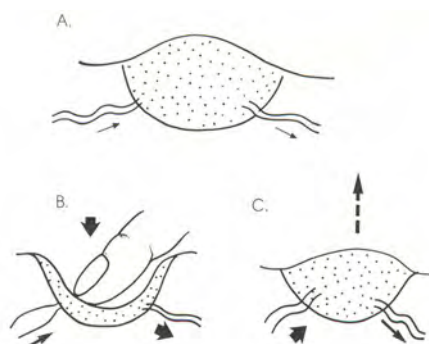



Figura 4.5. Segni di emptying. A. La tumefazione rimane espansa dal flusso sanguigno, B. La pressione digitale svuota la tumefazione, C. La rimozione della compressione riespande la tumefazione.

ASCOLTAZIONE

L'ascoltazione del collo, ancor più se esistono tumefazioni, non dovrebbe essere mai omessa. Scopo è mettere in evidenza eventuali alterazioni di sede e di carattere dei rumori respiratori; rumori e soffi vascolari ed eventuali thrill (figg. 5.5). Rumori respiratori anormali si apprezzano sulla trachea o sul laringe in occasione di stenosi; rumori e soffi vascolari apprezzabili lontano dalla proiezione abituale dei vasi documentano lo spostamento subito da queste formazioni.

CARATTERI DI ALCUNE PIU' FREQUENTI TUMEFAZIONI DEL COLLO

LINFOADENOPATIE

La valutazione di un bambino con linfoadenomegalia è un evento molto comune in età pediatrica. Nella maggior parte dei casi si tratta di una manifestazione a decorso favorevole, autolimitantesi, secondaria ad un episodio infettivo o intercorrente (locale o sistemico); tuttavia quando la linfoadenopatia persiste oltre le due settimane, il pediatra o il chirurgo pediatra deve essere consapevole che può rappresentare un segno di patologia importante (sistemica o neoplastica) che richiede un iter diagnostico bioumorale, sierologico, strumentale e talora bioptico.

***Figura 5.5:** Test di fluttuazione. A la tumefazione viene presa fra due dita, B la palpazione con l'altra mano può produrre un thrill se a contenuto fluido .*

Senza questo iter, è estremamente difficile stabilire, unicamente sulla base del dato anamnestico e dell'esame obiettivo (ispezione e palpazione) del linfonodo ingrandito, il carattere patologico e la natura dell'affezione, soprattutto nel bambino nel quale la risposta del tessuto linfatico ai diversi stimoli antigenici è particolarmente rapida e esuberante.

L'ingrandimento dei linfonodi può derivare da una proliferazione degli elementi intrinseci (linfociti, plasmacellule, monociti, istiociti) al linfonodo, oppure può essere causato da una migrazione ed infiltrazione del tessuto linfonodale da parte di cellule infiammatorie estrinseche (neutrofili, macrofagi) o cellule metastatiche maligne. Dal 38% al 45% dei bambini fra i 2 e i 12 anni di età, presenta fisiologicamente linfonodi palpabili in sede latero-

cervicale ed inguinale, raramente in sede occipitale o retronucale, eccezionalmente in sede sopraclaveare, epitrocleare e poplitea.

Riferendoci alla pratica pediatrica, il giudizio di intreressamento patologico di uno o più linfonodi dovrebbe fare riferimento empiricamente a tre criteri fondamentali: dimensione, caratteristiche semeiologiche, sede anatomica.

Dimensione: aumento volumetrico del linfonodo maggiore di 2-3 cm, indipendentemente dalla obiettività e dalla sede;

Semeiologia: modificazione di forma, consistenza, mobilità, segni di flogosi, del o dei linfonodi rispetto ad una nota condizione fisiologica preesistente. In alcune condizioni infatti, può ritenersi patologico anche il linfonodo con dimensioni inferiori a 2-3 cm di diametro.

Sede anatomica: presenza di linfonodi apprezzabili in regioni non abituali e quindi "sospette" (sovraclaveare, epitrocleare, poplitea).

Il riscontro e la persistenza di uno o più dei citati criteri, rappresentano una condizione necessaria e sufficiente per avviare il paziente ad un iter diagnostico prestabilito atto a far luce sulla natura eziologica della patologia linfatica. Per orientarsi nel complesso labirinto delle adenopatie è indispensabile conoscere le molteplici cause responsabili della compromissione linfonodale localizzata o generalizzata (vedi capitoli epidemiologia e tumefazioni infettive.)

ADENOPATIE INFETTIVE

Linfoadenite acuta: i linfonodi compromessi si presentano inizialmente aumentati di volume, a limiti netti, a superficie liscia, non aderenti alla cute; la loro consistenza è duro-elastica (o pastosa) e la palpazione suscita vivo dolore; quando l'infiammazione si diffonde ai tessuti perighiandolari (perilinfoadenite) più linfonodi si fondono in una massa rotondeggiante di consistenza molle pastosa, che diviene ben presto fluttuante (adenoflemmone) per formazione di una o più raccolte suppurative; la cute sovrastante è fortemente arrossata, aderisce alla tumefazione e presenta aumento di temperatura locale al termotatto.

I *batteri piogeni* , steptococco pyogenes e stafilococco aureus, sono stati individuati in oltre un terzo delle adeniti batteriche con identificazione dello Stafilococco aureo nelle forme colliquate, a conferma del maggior potere necrotizzante di tale germe rispetto allo Streptococco.

La ***malattia da graffio di gatto*** colpisce in genere i bambini di età compresa tra 6 e 13 anni. Le sedi prevalentemente interessate sono quella ascellare e inguinale, non raramente la regione laterocervicale. Nella quasi totalità dei casi la diagnosi viene formulata sulla base dell'anamnesi e della presenza di tipiche lesioni papulose nella regione cutanea drenata dai linfonosi ingranditi. I linfonodi aumentati di volume (1-5 cm), dolenti, di consistenza parenchimatosa, ben delimitabili, spesso ricoperti da cute arrossata.

Linfoadenite cronica aspecifica: i linfonodi sono aumentati di volume, perdono la loro forma a fagiolo e divengono rotondeggianti, a limiti netti, a superficie liscia, spostabili, non aderenti ai piani superficiali, la consistenza è duro-fibrosa, la palpazione provoca scarsa dolorabilità.

La linfoadenopatia da *micobatteri non tubercolari* costituisce il 10% delle forme batteriche, l'eta' piu' colpita e' fra i 2 e i 6 anni con maggior frequenza nel sesso femminile. La tumefazione dei linfonodi, quasi sempre monolaterale, raggiunge dimensioni di 3-6 cm nell'arco di alcune settimane; la cute sovrastante tende ad aderire ai piani sottostanti, non è calda e assume un colorito rossovialaceo. Dal punto di vista topografico, la stazione linfonodale più frequentemente interessata è quella angolo-mandibolare (60% dei casi) seguita da quella sottomandibolare; solo nel 20-25% dei casi l'adenite risulta bilaterale.

L'infezione da micobatterio tubercolare rappresenta l'1,7% delle infezioni batteriche con una incidenza superiore nei bambini piu' gran-

Tabella 1.5. *Caratteristiche delle tumefazioni linfonodali*

1. Linfoadenopatia **dolente** = infezione
2. Linfoadenopatia **teso-elastica, mobile, indolente** = linfoma
3. Linfoadenopatia **dura, tesa, indolente** = metastasi

Figura 6.5. *Linfangioma sottoparotideo.*

di; sono frequenti la bilateralità della compromissione linfonodale, la localizzazione non tipicamente sottomandibolare, il dato anamnestico per avvenuto contagio (parenti con TBC, episodi endemici in collettività), la negatività per vaccinazione con BCG e la vivace reazione al PPD.

ADENOPATIE NEOPLASTICHE

Linfogranuloma maligno (m. di Hodgkin): l'aumento di volume dei linfonodi abitualmente si sviluppa gradualmente, entro settimane o mesi; l'esame obiettivo rivela un linfonodo di consistenza dura, gommoso, teso, poco mobile, o fisso rispetto alle strutture adiacenti, non dolente; l'adenomegalia, se misconosciuta, può raggiungere dimensioni notevoli. Alcuni sintomi sistemici quali febbre, anoressia, perdita di peso, prurito, possono essere presenti nel 30% dei pazienti soprattutto se allo stadio III-IV.

Linfoma non Hodgkin**:** i linfonodi risultano duro-elastici, relativamente mobili, non dolenti e l'ingrandimento linfonodale si realizza in 1-2 settimane in assenza di sintomi sistemici.

Linfosi leucemiche: i linfonodi sono aumentati di volume ma conservano la loro forma. Non aderiscono ai piani superficiali né ai profondi; la loro consistenza può essere normale o aumentata, non sono dolenti alla palpazione.

PATOLOGIE MALFORMATIVE

Cisti laterali o branchiali*:* hanno origine malformativa, hanno sede superficiale (lungo il margine anteriore dello SCM) oppure profonda (fra carotide interna ed esterna), volume variabile sino a raggiungere dimensioni di un mandarino, sono coperte da cute normale, a superficie liscia, di consistenza molle-elastica, talora fluttuanti, indolenti, non riducibili, spostabili in senso laterale, mobili con la deglutizione; il loro contenuto è un fluido vischioso giallo-citrino nelle cisti profonde; hanno aspetto di cisti dermoidi quelle superficiali.

Igroma cistico e linfangioma cistico*:* I linfangiomi sono malformazioni dei vasi linfatici a frequente localizzazione cervicale, sono solitamente tumefazioni teso-elastiche

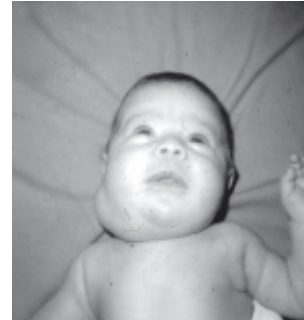



Tabella *2.5 Cause di linfoadenomegalia laterocervicale*

Infezioni virali della sfera ORL: VRS, EBV, CMV, Adenovirus, Rosolia, Morbillo, H. Zoster, H. Simplex, Coxsachievirus, HIV.
Infezioni batteriche: S. Pyogenes, Stafilococco, anaerobi, M. da graffio di gatto, MBT, MBNT, mycoplasma p, clamidia p.
Infezioni protozoarie: Toxoplasmosi
Neoplasie: LAL, L. di Hodgkin, LNH, Istiocitosi a cellule di Langerans, Neuroblastoma, Rabdomiosarcoma.
Miscellanee: febbre periodica con orofaringite aftosa o iper-IigD, m. di Kawasaki, m. collageno-vascolare, da farmaci (isoniazide, fentoina), post-vaccinica, m. di Rosai-Dorfman e di Kikuchi-Fujimoto.

Figura 7.5. *Linfangioma gigante sottomentoniero con macroglossia.*

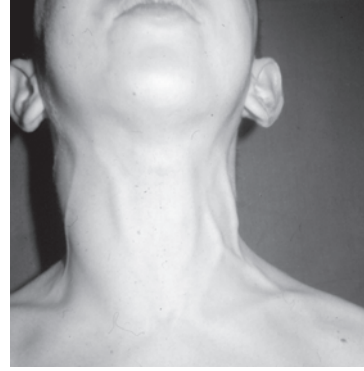



Figura 9.5. *Voluminosa ectasia venosa giugulare destra.*

Figura. 8.5. *Linfangioma cervico-toracico sinistro.*

ricoperte da cute normale che possono aumentare di volume improvvisamente; ciò può essere dovuto ad emorragia intracistica o ad una infezione o concomitante a flogosi delle prime vie aeree. Sono per lo più tumefazioni asintomatiche e, solo nei casi di dimensioni maggiori, possono essere responsabili di distress respiratorio e disfagia (fig.7.5).

Angioma cavernoso*:* gli angiomi appaiono come noduli aumentati di volume e deformabili, non aderenti ai piani superficiali, spostabili sui piani profondi, la cui consistenza è variabile da molle a teso-elastico e non sono dolenti alla palpazione (fig. 9.5).

Cisti mediane del collo*:* nella regione mediana del collo si riscontrano cisti che hanno origine dal dotto tireoglosso. In rari casi, le cisti possono avere sede sulla lingua in prossimità del forame cieco. Nella regione mediana del collo si possono trovare in qualunque zona sottomentoniera, fino alla fossetta soprasternale. Si tratta di tumefazioni rotondeggianti, ricoperte da tessuti normali, a superficie liscia, limiti netti, di consistenza molle-elastica, fluttuanti, non aderenti ai piani superficiali, fisse solo in casi di infezioni pregresse, aderenti all'osso ioide con un

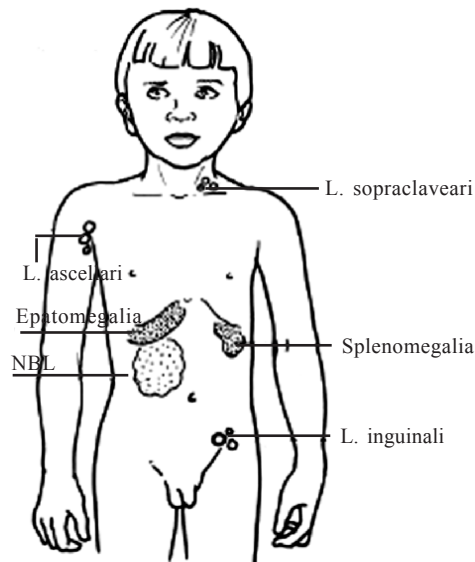



Figura10.5. *Linfoadenopatie sistemiche possono essere espressione di patologie endoaddominali neoplastiche e non.*

peduncolo più o meno evidente, non dolenti. Sono spostabili lievemente in tutte le direzioni, soprattutto le piccole cisti. La puntura esplorativa dà esito ad un liquido mucoide, limpido, che spesso dà la reazione colloide. Rare volte, spremendo la cisti, questo liquido fuoriesce dalla bocca alla base della lingua.

***Figura 11.5**. PPNET in bambino di 6 anni a partenza dall'arco posteriore della 1° costa.*

PATOLOGIE INFETTIVE NON LINFONODALI

Parotiti: la parotite virale si manifesta con febbre e tumefazione parotidea e talora si accompagna ad interessamento extrasalivare del virus a carico del pancreas con dolori addominali.

Scialoadeniti: interessano generalmente la ghiandola sottomandibolare ed è tipica dei neonati pre-termine; il quadro clinico è caratterizzato da una tumefazione dolente della ghiandola con iperemia della cute e febbre.

PATOLOGIE NEOPLASTICHE NON LINFONODALI

Tumori della tiroide: Si presenta con una tumefazione dura della ghiandola tiroidea associata a linfoadenopatia cervicale, spesso i bambini al momento della diagnosi presentano linfonodi palpabili metastatici.

Tumori delle ghiandole salivari:La manifestazione clinica e semeiologica di tali patologie sono variabili in relazione al grado di malignità. 1 - quelle a *basso grado di malignità* si presentano come una tumefazione mobile rispetto i piani profondi e superficiali, di consistenza parenchimatosa, non dolente, poco dolorabile, a lenta crescita, con cute superficiale normale e localizzata in genere nella parotide; 2 – quelle ad *alto grado di malignità* si sviluppano più precocemente e si presentano come una tumefazione dura, fissa rispetto i piani sovra e sottostanti e si associano a paralisi del nervo facciale (parotide) e del nervo linguale e/o ipoglosso (sottomandibolare).

Il ***Rabdomiosarcoma*** presenta caratteristiche sovrapponibili alle neoplasie dei tumori benigni, con tumefazione non dolente e non dolorabile, a rapida crescita, senza interessamento del nervo facciale**.**

Il **sarcoma di Ewing e PPNET,** sono entità estremamente rare, di origine neuroectodermica, rientrano nel gruppo dei tumori a piccole cellule. Il sarcoma di Ewing viene distinto in una forma ossea ed una extraossea a carico delle parti molli, la variante PPNET è tipica dell'addolescenza e prene origine soprattutto dalla parete toracica (Foto 11.5).

Le caratteristiche semeiologiche sono simi-

***Figura.12.5:** Palpazione tiroidea. L'esaminatore si pone dietro al bambino e palpa delicatamente la ghiandola lasciando scivolare le estremita' delle dita tra i margini dello SCM e i lobi tiroidei, apprezzandone la consistenza e la mobilità .*

***Tabella 4.5**: Diagnosi differenziale delle tumefazioni cervicali*

Tipo della massa	Sito usuale	Carattere	Epoca di comparsa
Linfangioma	Preauricolare, sottomentoniero, sottomandibolare, sopraclaveare	Morbido, comprimibile, transilluminabile, margini spesso indistinti, può aumentare col pianto o lo sforzo, non dolente a meno che non sia infetto	Dalla nascita ai 2 anni
Emangioma	Preauricolare, retroauricolare, può situarsi lungo o al di sotto dello sternocleidomastoideo	Morbido, comprimibile, margini spesso indistinti, aumenta di volume col pianto e la gravità, non dolente a meno che non sia infetto	Dalla nascita ad 1 anno, si ingrossa gradualmente durante il 1° anno, poi regredisce
Cisti branchiale	Retroauricolare, all'angolo mandibolare, lungo il margine anteriore dello sternocleidomastoideo	Separato, di solito con il poro o fistola sovrastante, che si arretra con la deglutizione, se non infetto	Presente alla nascita, spesso non notato fino a che un'infezione non ne provochi l'ingrossamento, dolore ed eritema sovrastante, con o senza drenaggio
Cisti dotto tireoglosso	Sulla linea mediana, spesso a livello dell'osso ioideo o subito sotto	Separato, di solito con poro o fistola sovrastante, si muove con i movimenti della lingua	Presente alla nascita, spesso non notato fino a che un'infezione non ne provochi ingrossamento, dolore ed eritema sovrastante con o senza drenaggio
Cisti dermoide	Sulla linea mediana, spesso sottomentoniero o sovrasternale	Separato, liscio, pastoso o elastico, non dolente, non si retrae con la deglutizione	Tutta l'età pediatrica
Scialoadenite	Preauricolare, si estende sotto e dietro l'orecchio, sottomandibolare, sottomentoniero	Duro, lievemente dolente se virale, molto dolente quando in suppurazione con il pus che essuda dall'orifizio, il dolore aumenta mangiando specialmente i limoni, amilasi sierica o urinaria aumentata	Qualsiasi età
Teratoma	Sulla linea mediana o paramediana	Solitario, duro con bordi irregolari, rapido aumento di volume, può avere calcificazioni	Tutta l'età pediatrica

Segue tabella 4.5: *Diagnosi differenziale delle tumefazioni cervicali*

Tipo della massa	Sito usuale	Carattere	Epoca di comparsa
Gozzo	Istmo (linea mediana) e lobi (paratracheale)	Ingrossamento diffuso, di solito contorno liscio e consistenza morbida, talora nodulare, si muove con la deglutizione	Tutta l'età pediatrica
Morbo di Graves	Istmo e lobi	Ingrossamento diffuso, contorni lisci e consistenza morbida, si muove con la deglutizione, sono presenti segni di tireotossicosi ed esoftalmo	Talora neonatale per ingestione materna di ioduri, 2ª 3ª infanzia in aree endemiche, 3a infanzia e adolescenza in casi familiari
Tiroidite di Hashimoto	Istmo e lobi	Ingrossamento diffuso, contorni distinti, duro o elastici, la superficie può essere irregolare, può accompagnarsi a dolore al collo e disfagia, può dare sintomi di lieve ipertiroidismo	Infanzia/adolescenza
Carcinoma tiroideo	Di solito nel lobo laterale o alla giunzione di istmo e lobi	Massa solitaria, duro e di consistenza diversa dalla ghiandola, può accompagnarsi ad adenopatia, può aversi storia pregressa di irradiazione	Infanzia/adolescenza
Linfoma N-Hodgkin	Accessorio spinale, sopraclavicolare	Duro, si ingrossa rapidamente, può essere fisso, non dolente, spesso altre stazioni sono coinvolte, può accompagnarsi a febbre, anoressia, dimagramento dolore osteo-articolare	5 - 15 anni
Linfoma di Hodgkin	Cervicale anteriore o posteriore, preauricolare, sopraclavicolare	Duro, talora elastico, cresce lentamente, può essere fisso, mobile o sfrangiato, non dolente, spesso asintomatico, può accompagnarsi a febbre, malessere, dimagramento, sudori notturni, epatosplenomegalia	Di solito > 5 anni

.

Segue tabella 4.5: *Diagnosi differenziale delle tumefazioni cervicali*

Tipo della massa	Sito usuale	Carattere	Epoca di comparsa
Rabdomiosarcoma	Rinofaringeo, parotideo, cervicale anteriore o posteriore	Primitivamente rinofaringeo, sintomi di ipertrofia adenoidea, in seguito secrezione nasale siero-ematica, dimagramento, deficit dei nervi cranici e ingrossamento linfonodale secondario. Primitivo paratiroideo o cervicale, massa dura, non dolente, che rapidamente si ingrossa	Qualsiasi età, ma più comune nella 2° infanzia
Neuroblastoma	Cervicale posteriore o sovraclaveare	Duro, fisso, non dolente. Sintomi da compressione midollare, crisi ipertensive, ipersudorazione, astenia, calo ponderale dolore locale.	Prima infanzia
PPNET e s. di Ewing	Laterocervicale, posteriore	Duro, spesso si ingrandisce rapidamente, può essere fisso, non dolente	Seconda infanzia, adolescenza
Leucemia	Qualsiasi linfonodo cervicale	Duro, spesso si ingrandisce rapidamente, può essere fisso o sfrangiato, non dolente, spesso altre stazioni sono coinvolte, spesso epatosplenomegalia, può accompagnarsi a febbre, anoressia, dimagramento, dolore osseo, pallore, petecchie	Qualsiasi età
Malattia da graffio di gatto	Sovraclaveare o laterocervicale	Graffi della regione della testa e del collo. Formazione di papula e adenite satellite, febbre nel 30/50% dei casi, malessere e affaticamento nel 30%	Qualsiasi età
Torcicollo miogeno	Laterocervicale	Posizione deviata del capo. Tumefazione fusiforme nel contesto del m. SCM , dura elastica, senza segni chiari di flogosi	Neonato/lattante

Tabella 5.5: *Cause infettive comuni di linfoadenopatia generalizzata o prevalentemente cervicale*

Patologia	Sito della adenopatia	Caratteri dei linfonodi	Altre caratteristiche
Mononucleosi da virus EB	Cervicale anteriore o posteriore generalizzata	Da morbidi a duri, separati, da poco a moderatamente dolenti	Faringite, splenomegalia (50%), rash (15%), febbre, malessere, astenia
Infezione da Cytomegalovirus (CMV)	Generalizzata o cervicale	Da morbidi a duri, separati, poco dolenti	Febbre, malessere, astenia, talora epatosplenomegalia
Toxoplasmosi	Generalizzata o cervicale	Lisci, duri, leggermente dolenti	Mialgie, astenia, coriza, talora splenomegalia e rash maculo-papulare
Brucellosi	Generalizzata o cervicale e ascellare	separati, da non dolenti a poco dolenti	Storia di contatto con animali da fattoria malati o ingestione di latte crudo, febbre, brividi pomeridiani, sudorazione, malessere, cefalea, dolori dorsali, artralgia, splenomegalia.
Rosolia	Cervicale anteriore o posteriore	Da morbidi a moderatamente duri, separati, da non dolenti a poco dolenti	Rash maculo papulare fine, distinto, chiazze di Forscheimer sul palato, febbricola.
Faringite streptococcica	Cervicale anteriore	Da morbidi a moderatamente duri, distinti dolenti	Faringite e rinofaringite, cefalea, malessere, dolori addominali, petecchie sul palato e o rash scalattiforme
Herpes simplex	Cervicale anteriore e submandibolare	Da morbidi a moderatamente duri, distinti, mobili, dolenti	Eritema gengivale, edema con ulcere mucosali separate, febbre alta
Herpes da Coxsackie	Cervicale anteriore	Da morbidi a moderatamente duri, distinti, mobili, leggermente dolenti	Ulcere distinte sulla mucosa labiale, gengivale, linguale e pilastri tonsillari, puo accompagnarsi a vescicole sui palmi delle mani e piante dei piedi
Adenovirus	Cervicale anteriore e preauricolare	Da morbidi a moderatamente duri, distinti, mobili, leggermente dolenti	Flogosi faringea aspecifica con essudato, può accompagnarsi a congiuntivite

li, si tratta di tumefazioni il più spesso indolenti a rapida comparsa, fisse rispetto i piani sottostanti con cute sovrastante normale, il più delle volte, quelle interessanti il collo, a localizzazione posteriore.

SEMEIOLOGIA DELLE PATOLOGIE TIROIDEE

La patologia tiroidea riveste anche in ambito pediatrico, un ruolo non secondario all'interno delle malattie del collo di interesse chirurgico.

E' di fondamentale importanza, a tale riguardo, sapere bene esplorare la regione anteriore del collo al fine di individuare eventuali tumefazioni secondarie ad interessamento tiroideo, rammentando che, in condizioni normali, la tiroide non è apprezzabile nè alla ispezione né alla palpazione.

L'ispezione, nel bambino in tenera età, può essere effettuata in posizione supina: successivamente va eseguita con il paziente seduto di fronte e di lato, dapprima in posizione normale e quindi con il collo in iperestensione, preferenzialmente con una luce tangenziale posta lateralmente e diretta verso il basso. Dapprima si ispezionerà la cute al fine di rilevare eventuali cicatrici operatorie, siti di drenaggio e teleangectasie, possibile segno di pregressa irradiazione: occorrerà inoltre rilevare eventuali irregolarità della superficie, una vascolarizzazione anomala e la presenza di pulsazioni arteriose. Si inviterà quindi il paziente a deglutire, eventualmente assumendo alcuni sorsi d'acqua, al fine di osservare la tiroide, i suoi movimenti e le caratteristiche morfologiche, quali dimensione, simmetricità e profilo. Una tumefazione tiroidea si differenzia facilmente dalle altre strutture del collo per il fatto che abitualmente risale, unitamente alla trachea, durante la deglutizione: può fare eccezione il carcinoma tiroideo quando, eccezionalmente nel bambino, ha acquisito rapporti di fissità con le strutture adiacenti. All'ispezione è possibile rilevare tumefazioni tiroidee anche lievi solo se l'adipe al collo non è eccessivo, altrimenti saranno evidenti solo gozzi di notevoli dimensioni.

La palpazione è la manovra più importante per valutare la tiroide (Fig. 12.5). Nel bambino piccolo si può eseguire con il paziente supino, ponendo il pollice su un lato e l'indice e il medio sul lato opposto della cartilagine tiroidea: nel bambino più grande deve essere eseguita con il paziente seduto di fronte (utilizzando i pollici di entrambi le mani) o da retro (utilizzando l'indice e il medio di entrambi le mani), e con il collo leggermente flesso in avanti, in modo tale da permettere il rilasciamento dei muscoli sternocleidomastoidei. Si valuterà la mobilità, la risalita con la deglutizione, la consistenza e la dolorabilità della tumefazione, oltre alla presenza di eventuali noduli, pulsazioni di tipo espansivo e adenopatie associate: il volume della ghiandola potrà essere stabilito e controllato nel tempo passando un nastro metrico decimale intorno al collo all'altezza della VII° vertebra cervicale e del punto di maggiore prominenza della tiroide.

In presenza di noduli, è importante cercare di definirne consistenza, contorni e dimensioni, discriminandoli da eventuali lobuli quali si possono riscontrare nel gozzo diffuso tossico: un nodulo cistico si presenterà di forma emisferica, con consistenza teso- elastica, a margini lisci.

L'auscultazione riveste un'importanza più limitata: si pratica tramite uno stetoscopio appoggiato senza troppa pressione sul collo e può essere di ausilio in presenza di gozzo, al fine di ricercare la presenza di soffi o rumori di origine ghiandolare: tali rumori non vanno confusi con quelli provenienti dal cuore o dalle carotidi. In base alla presenza di malformazioni congenite o a patologie di tipo neoplastico, infiammatorio o endocrino-metabolico, la ghiandola può presentare dimensioni e morfologia variabili, con presenza o meno di noduli: si considera significativo l'aumento della tiroide quando ciascun lobo risulta maggiore della falange terminale del pollice della persona esaminata. Attualmente, in base all'ispezione e palpazione della regione ante-

***Tabella 6.5**. Iter diagnostico nelle tumefazioni e malformazioni del collo in età pediatrica*

1. **Rilevazione delle caratteristiche della massa**: dolente/indolente, mobile/fissa, etc. Esami ematochimici di routine.
2. **Visita ORL**: ricerca nelle vie aeree digestive superiori (cavo orale, faringe, laringe) e nella tiroide della eventuale causa di adenopatia (panendoscopia)
3. **RX torace.**
4. **Ecotomografia del collo** per determinare la natura della massa (linfonodo, cisti, etc.)
5. **Agobiopsia con ago sottile** per aspirare e dare una valutazione citologica delle cellule presenti nel linfonodo. Spesso è diagnostico per le metastasi, mai per i linfomi.
6. **Biopsia linfonodale**: diagnostico per i linfomi. In caso di carcinoma è un errore eseguire la biopsia linfonodale perché in questo modo si apre una via di diffusione al tumore.
7. **TAC**

riore del collo, è possibile classificare più precisamente il grado di tumefazione tiroidea (OMS 1994):
Grado 0: tiroide non palpabile e non visibile,
Grado 1: tiroide palpabile e visibile solo a collo iperesteso,
Grado 2: tiroide palpabile e visibile con il collo in posizione normale.

SEMEIOLOGIA CLINICA

L'approccio diagnostico è articolato su due livelli sequenziali di esplorazione allo scopo di realizzare due obiettivi: da un lato formulare tempestivamente la diagnosi, dall'altro non creare inutili allarmismi nei genitori. L'iter si basa su quattro momenti fondamentali: *anamnesi, esame obiettivo, indagini bioumorali e strumentali* ed eventuale biopsia (tabella 5). L'indagine anamnestica riveste un ruolo essenziale e deve mirare alla raccolta dei dati riguardanti le modalità di comparsa della tumefazione o adenopatia, la concomitante presenza di patologie associate, di sintomi sistemici (febbre, sudorazione notturna, calo ponderale) e l'eventuale compromissione dello stato generale. E' necessario inoltre, valutare l'eventuale assunzione di farmaci, il contatto con soggetti affetti da malattie infettive o con animali, l' esecuzione recente di vaccinazione, e soprattutto epoca e modalita' di comparsa della tumefazione. Un attento e completo esame obiettivo (Tabelle 1-2) deve porre particolare attenzione al sistema linfatico, in caso di linfoadenopatie, valutando le caratteristiche semeiologiche dei linfonodi interessati; sede, dimensioni, consistenza, mobilita', numero, simmetria, segni di flogosi; non trascurando di apprezzare le dimensioni degli organi ipocondriaci, le condizioni di sanguificazione, la presenza di manifestazioni emorragiche o di lesioni cutanee; graffi di gatto, punture d'insetto, morsi, ecc..

SEMEIOLOGIA TOPOGRAFICA

1. Regione Mediana del collo

Un linfonodo sottomentoniero ingrossato sarà situato dietro la punta della mandibola. E' spesso confuso con una cisti del dotto tireoglosso, che di solito si trova nella parte bassa del collo. In caso di ingrossamento di un linfonodo, vi è di solito una storia precedente di rigonfiamento acuto, dolore, e la sorgente dell'infezione può essere apparente sul mento o attorno alla bocca. Il linfonodo non si muove con la deglutizione o con la protusione della lingua. La cisti embrionale del dotto tireoglosso si estende dal foramen caecum sulla faccia posteriore della lingua, attraverso o attorno all'osso ioide, fino all'istmo tiroideo. Vestigia del dotto possono ingrossarsi, formando una cisti situata lungo la linea mediana del collo o nelle sue adiacenze, in qualsiasi punto da subito sopra l'osso ioide alla ghiandola tiroidea. La cisti del dotto tireoglosso è di solito una massa liscia, sepa-

rata dai tessuti circostanti, non dolente, ma può infettarsi e presentarsi come un ascesso acuto. Tipicamente, la cisti si muove verso l'alto quando si sporge la lingua. Un dotto tireoglosso latente, originante dal foramen caecum, può comunicare con una cisti o può presentarsi come una piccola apertura nella linea mediana del collo, con secrezione mucoide o purulenta. Raramente, tessuto tiroideo ectopico si trova lungo la linea del dotto tireoglosso come un nodulo duro. L'ingrossamento localizzato dell'istmo o del lobo piramidale comporta la comparsa di una massa lungo la linea mediana. Caratteristicamente la ghiandola tiroidea si muove verso l'alto con la deglutizione. Anche le cisti epidermoidi si localizzano lungo la linea mediana del collo e non si muovono con la deglutizione o sporgendo la lingua.

L'ecografia dimostrerà la natura cistica o solida della massa e i suoi rapporti con la tiroide. Una scintigrafia tiroidea illustrerà ulteriormente la natura della lesione. Una schisi cervicale mediana è una striscia rossa verticale di tessuto sottilmente epitelizzato situato nella linea mediana anteriore del collo, probabilmente come risultato di una erronea fusione degli archi branchiali.

2. Regioni laterali del collo

La causa più comune di tumefazione laterale del collo è costituita dall'ingrossamento di linfonodi. La linfoadenite acuta anteriore allo sternocleidomastoideo accompagna di solito infezioni del viso, della bocca e del faringe. Vi possono essere sintomi riferibili alla lesione primitiva, quali il mal di gola nella tonsillite. Un linfonodo acutamente ingrossato è dolente e duro. Un'infezione continuata porta a suppurazione del linfonodo, che poi diviene fluttuante. L'aspirazione in questo stadio mostrerà pus, l'incisione e il drenaggio sono di solito necessari.

Con l'adenopatia cronica cervicale dovuta ad infezioni quali la *malattia da graffio di gatto*, il linfonodo ingrossato è solitamente separato da quelli adiacenti e leggermente dolente. Vi possono essere febbre e leucocitosi. I linfonodi *tubercolari* non sono chiaramente definiti e sono spesso fusi insieme. L'aspirazione può essere seguita da suppurazione, con ascessualizzazione e formazione di fistole. L'infezione da micobatteri atipici si accompagna ad ingrossamento dei linfonodi asintomatico, non dolente, si può verificare il rammollimento spontaneo dei nodi con formazione di seni. La valutazione diagnostica dovrebbe includere i tests cutanei per la tubercolosi e una radiografia del torace. Il *linfoma* è una possibilità sempre presente quando si scopre un linfonodo ingrossato, non dolente, nel collo o nell'ascella. I linfonodi interessati sono di solito separati dai tessuti circostanti, duri ed elastici. La biopsia escissionale è indicata quando le indagini non riescono a confermare un'eziologia infettiva o quando vi è un progressivo ingrossamento dei linfonodi.

La *rara fistola del primo arco branchiale* appare come una tumefazione sotto l'angolo della mandibola, e di solito non può essere distinta da un linfonodo cervicale ingrossato. La fistola si approfonda verso il nervo facciale, il canale uditivo esterno e può accompagnarsi a secrezione dall'orecchio. La ghiandola salivare sottomandibolare si trova sotto il ramo orizzontale della mandibola; l'ingrossamento si può accompagnare a dolore ed ipersensibilità, specialmente durante i pasti. Un calcolo nel dotto della ghiandola sottomandibolare può essere palpato sotto la lingua. Fra le tumefazioni laterali del collo che si localizzano anteriormente al muscolo sternocleidomastoideo vi sono le vestigia del *secondo arco branchiale*. Queste si presentano come una cisti, una fistola, o un nodulo cartilagineo situato in qualsiasi punto lungo il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo. Vi può essere una secrezione mucoide o purulenta da una fistola. Anche l'ingrossamento del *lobo laterale della tiroide* si manifesta come una massa anteriore allo sternocleidomastoideo. Un *tumore dello sternocleidomastoideo* si presenta entro

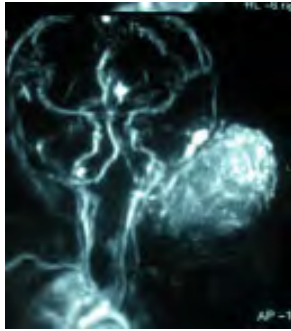
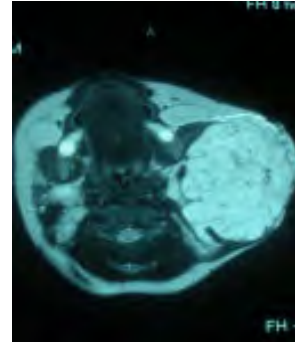



Figure13 a-b .5. *RM del collo ed Angio-RM dei trochi sovra-aortici con mdc: emangioma che occupa la regione latero-cervicale sinistra, invade la loggia parotidea e parzialmente lo spazio masticatorio omolaterale; la lesione cranialmente risale al davanti del trago lungo la squama dell'osso temporale; la lesione possiede un grosso ramo arterioso a partenza dalla carotide esterna sinistra che corrisponde con tutta probabilità all'arteria facciale sinistra.*

le prime settimane di vita come una massa nel terzo centrale, e meno comunemente nel terzo inferiore, del muscolo. E' una tumefazione fusiforme che può essere spostata da lato a lato, ma non in alto o in basso. Nelle fasi precoci non si accompagna a deformità: più tardi, si manifesta torcicollo con la rotazione della faccia verso il lato opposto.

Gli *igromi cistici* sono comuni nel collo e nell'ascella. La lesione molle, cistica, può insorgere come una tumefazione piccola, localizzata, ma più spesso è lobulata, multicistica, ed irregolare e tipicamente transillumina brillantemente. Un improvviso aumento di dimensione è di solito l'effetto di emorragia in una cisti, o di infezione. Un grosso igroma cistico cervicale può estendersi nel pavimento della bocca, ricordando una ranula, e può ostruire il faringe portando a difficoltà respiratoria e di deglutizione. L'aspirazione non è di alcuna utilità poiché le lesioni sono multicistiche, e la procedura porta al rischio di infezione. La massa può avere una componente solida, se vi è associato del tessuto linfoangiomatoso.

Un teratoma cervicale è una rara anomalia congenita che si presenta come una grossa massa nel collo. Vi sono componenti solide e cistiche, e la massa raramente transillumina così chiaramente come un igroma cistico.

3. Regione posteriore del collo

Una massa dura nel triangolo posteriore del collo, dietro il muscolo sternocleidomastoideo, può rappresentare un linfonodo ingrossato, un sarcoma dei tessuti molli o un angioma (figg. 14a,b.5), o una costa cervicale. Assai raramente può celare un encefalocele occipitale la cui cute sovrastante può mostrare anomalie vascolari (fig. 13.5); l'esame neurologico è in genere negativo e la TC e la RM consentono la corretta diagnosi.

SEMEIOLOGIA STRUMENTALE

La diagnostica strumentale è basata principalmente ed in prima istanza sull'impiego dell'*ecotomografia*, che consente di rilevare la sede topografica, il contenuto solido o liquido della tumefazione L' eventuale agoaspirato, sotto guida ecografica, permette di valutare il contenuto (ad es. gelatinoso patognomonico delle cisti del dotto

Figura 14.5. *Grosso encefalocele occipitale.*

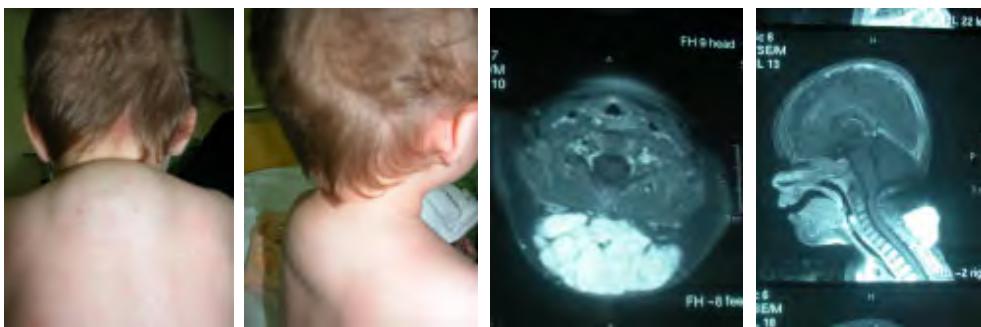



Figure 15 a, b, c,d.5 *Angioma della nuca ed immagini AngioRM in bambino di 12 mesi.*

tireoglosso). Lo scopo della FNA (aspirazione con ago sottile) è quello di ottenere materiale idoneo, cellule e piccoli frammenti di tessuto, per una diagnosi citologica. E' nota da tempo l'utilità dell'aspirazione con ago sottile nella diagnostica della patologia nodulare tiroidea. In ambito pediatrico i noduli tiroidei non sono comuni e la loro prevalenza varia in base alle casistiche da 0,2 a 1,4%, tuttavia le lesioni nodulari tra i bambini e gli adolescenti presentano nel 30% dei casi caratteristiche di malignità. Studi recenti indicano una sensibilità e specificità dell'FNA molto alta in ambito pediatrico e adolescenziale. Per tale motivo di fronte ad una lesione nodulare di un bambino o di un adolescente, specialmente se isolata, di dimensioni superiori ad 1 cm, a rapida crescita associata a linfoadenopatia cervicale e con quadro ecografico suggestivo, l'FNA è considerata l'indagine diagnostica di elezione. Nei casi di difficile diagnosi differenziale si può ricorrere all'impiego di altri presidi diagnostici come la TC e la RM che hanno maggiori possibilità di studiare la parete, il contenuto ed i rapporti anatomici con le strutture contigue (Figg. 12 a-b, 13 c e d). Una vera svolta nella diagnosi e trattamento delle patologie tiroidee e paratiroidee si è verificata proprio con l'introduzione nella pratica clinica delle tecniche radioimmunologiche per il dosaggio degli ormoni e scintigrafiche per lo studio della funzionalità tiroidea e paratiroidea.

Bibliografia

1. Hopwood NBJ, Kelch RP. Thyroid masses, approach to diagnosis and management in childhood and adolescence. Pediatr Rev 1993 Dec 14,12,481/7
2. Spinelli C, Ricci E, Berti P, Miccoli P. Neck masses in childhood. Surgical experience in 154 cases. Minerva Pediatr 1990 42,5,546/53
3. Bitar MA, Emamian S. Head and nec, vascular and cystic lesions of infancy and early childhood, challenges in diagnosis and management/update. J Med Liban 2003 Jul/Sep 51,13, 155/64
4. Werner JA, Dunne AA. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. Eur Arch Othorhinolaryngal 2001 Mar 258,3,141/9
5. Leung AK, Robson WL. Childhood cervical lynphadenopathy. J Pediatr Healt Care 2004 Jan/Feb 18,1, 3/7
6. Al Salem AH. Lynphangiomas in infancy and childhood. Saudi Med J 2004 Apr 25, 4, 466/9
7. Pryor SG, Lewis JE, Weaver AL, Orvidas LJ. Pediatric dermoid cysts of the head and neck. Otholaryngol Head Neck Surg 2005 Jun 6, 938/42
8. Hasiotou M, Vakaki M, Pitsoulakis G, Zarifi M, Sammouti H, Kostadiniou CV, Kuodunmakis E.Congenital cervical teratomas. J Pediatr Othorinolaryngol 2004 Sept 68,9,1133/9
9. Imbof H, Czerny C, Hormann M, Krestan C. Tumors and tumor like lesions of tha neck, from children to adult. Eur Radiol 2004 Mar, 14 suppl 4, 155/65
10. Vecchi V, Brunelli R. Linfoadenopatie nell'infanzia: studio epidemiologico e approccio diagnostico-terapeutico. Edit-Symposia: Pediatria e Neonatologia 1997; 1:129-141
11. Burgio GR. Linfoadenopatie cervicali. Secondo metodologia di approccio e in cenni clinici. Area Pediatrica 2001,10,: 5-38
12. Leung AAAKC, Robson M. Childhood Cervical Lymphadenopathy. J Pediatr Hhealt Care, 2004, 18: 3-7
13. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, Webwer G,

Crinò A, Andreo M, Cesaretti G, De Sanctis L, Messsina MF, Segni M, Cicchetti M, Vigone M, Pasquino AM, Spera S, De Luca F, Mussa GC, Bona G. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory and imaging approach. J Clin Endocrinol Metabol 86 (10): 4644-48, 2001

14. Amrikachi M, Ponder TB, Wheeler TM, Smith D, Ramzy I. Thyroid fine-needle aspiration biopsy in children and adolescents: experience with 218 aspirates. Diagn Cytopatol 32 (4): 189-92, 2005

15. Halac I, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancer in children. Endocr Metabol Clin North Am 34 (3): 725-44, 2005

16. Garrel R, Jouzdani E, Gardiner Q, Makeieff M, Mondain M, Hagen P, Crampette L, Guerrier B, Fourth branchial poch sinus: from diagnosis to treatment. Otolaryngol Head Neck Surg 2006 Jan 134(1): 157-63

17. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. J Am Acad Dermatol 2004; 6:875-82

18. Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O, Boon LM, Wassef M, Josset P, Burrows PE. Rapidly invuluting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features. Pediatr Dev Pathol 2003; 6: 495-500

Capitolo 6

Diagnostica per immagini delle tumefazioni del collo

D. Caramella, S. Salemi

Il collo è una regione di scorrimento per vasi, nervi, vie aeree e digestive, con ampia componente di tessuti molli, facilmente esplorabile mediante ecografia (US), tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM).

Queste ultime due tecniche, in particolare, sono in grado di produrre sezioni ad alta risoluzione anatomica, consentendo di rappresentare al meglio sede, volume ed estensione delle eventuali lesioni. L'anatomia TC e RM dei tessuti molli profondi del collo (quelli superficiali sono facilmente esplorabili clinicamente) si articola in spazi creati dallo sdoppiarsi della fascia cervicale profonda che, convergendo verso l'osso ioide, divide l'area in una regione sopraioidea e una regione sottoioidea.

Le lesioni del collo saranno dunque innanzitutto identificate e collocate in uno di tali spazi; successivamente, ne saranno analizzate le caratteristiche strutturali.

Lo studio radiografico si esegue nelle due proiezioni per lo studio dei metameri vertebrali del rachide cervicale e per il rilievo di eventuali calcificazioni, tumefazioni delle parti molli o rilievo di aria.

Soprattutto nei pazienti più piccoli è utile far ricorso a calchi o altri mezzi di contenzione, allo scopo di assicurare l'immobilità dei bambini ed evitare inutili esposizioni ai raggi X da parte dei genitori e del personale addetto.

In campo *ecografico* l'impiego di sonde ad alta frequenza ed elevato potere di risoluzione ha notevolmente esteso l'utilizzo di questa tecnica nello studio della regione cervicale, fornendo informazioni sia di tipo qualitativo che semi-quantitativo. Altri notevoli vantaggi come l'assenza di radiazioni ionizzanti, la non invasività e la possibilità di attuare procedure terapeutiche giustificano l'utilizzo dell'ecografia come indagine di prima istanza nello studio delle tumefazioni cervicali in età pediatrica.

L'impiego della RM nello studio del collo viene effettuato impiegando una bobina di superficie dedicata.

I vantaggi di questa tecnica diagnostica consistono essenzialmente nell'elevata risoluzione di contrasto combinata con la facilità di ottenere piani multipli di sezione. Tuttavia, la scarsa compliance del paziente (nel 20% dei casi l'indagine RM risulta inadeguata per artefatti da movimento), la durata dell'esame ed i suoi costi nonch, la relativamente scarsa disponibilità delle apparecchiature RM ne li-

C. Spinelli: Tumefazioni e malformazioni del collo in età pediatrica. Piccin eds Padova, 2006

mitano attualmente l'impiego.

La TC spirale è divenuta la tecnica di più comune impiego e negli ultimi anni sta sostituendo la TC convenzionale, in quanto i tempi di scansione sono drasticamente abbattuti, con notevole beneficio per il paziente. Nella TC convenzionale per ogni scansione si ha la ricostruzione di una sola immagine e si chiede al paziente un'assoluta immobilità con sospensione del respiro, mentre il tubo ruota ed il lettino porta-paziente rimane fermo. Si invita quindi il paziente ad un respiro libero, mentre il lettino porta-paziente si sposta di un certo incremento ed il tubo ritorna in posizione di partenza. Il computer elabora i dati acquisiti per restituirci, poi, un'immagine visibile sul monitor. Questa sequenza di operazioni viene ripetuta le volte necessarie per coprire tutta la regione da esaminare. Durante lo spostamento del lettino non vi è alcuna emissione di raggi x senza quindi alcuna acquisizione di immagini. Altro svantaggio della TC convenzionale sta nel fatto che nelle scansioni l'apnea inspiratoria del paziente può essere diversa dalla precedente con conseguente spostamento delle strutture anatomiche più cranialmente o più caudalmente.

La TC spirale non segue queste regole: le scansioni avvengono in un solo atto inspiratorio con emissione continua di raggi x e contemporaneo spostamento del lettino portapaziente cosicchè le strutture esaminate sono relativamente fisse Si acquisiscono scansioni in "modo spirale", senza artefatti da movimento o da atti respiratori diversificati.

Data la brevità dei tempi di acquisizione delle immagini è possibile esaminare ampie zone corporee nella stessa fase temporale con rappresentazione ottimale dell'effetto contrastografico e accurata mappa vascolare, cosicch, risulta garantita una corretta diagnosi di natura della lesione rilevata. L'esame dipende in misura minore dalla collaborazione del paziente perch, il tempo di scansione e ridotto

Inoltre vi è il vantaggio di un numero maggiore di esami che si possono realizzare a parità di tempo con minor utilizzo di mezzi di contrasto grazie all'ausilio di iniettori automatici. L'immagine di volume della TC spirale rende possibile la ricostruzione di immagini tridimensionali di complesse strutture, senza esporre il paziente ad una dose aggiuntiva. Lo sviluppo di tale apparecchiatura è dovuto alle migliori prestazioni dei computer, alla maggiore capacità termica dei tubi Rx, alla migliore qualità-efficienza dei detettori ed al nuovo sistema "slip-ring" (senza l'utilizzo dei cavi) per l'alimentazione del tubo Rx.

I vantaggi della TC spirale sono essenzialmente dovuti a due caratteristiche:

- Assenza del tempo morto tra una scansione e l'altra;
- Possibilità di acquisire dati volumetrici.

Queste caratteristiche permettono:

- di avere uno studio accurato di ampie regioni corporee in un tempo breve, senza lasciare alcuna zona non studiata;
- di ridurre il tempo d'esame e, quindi, migliorare la tollerabilità da parte di pazienti non collaboranti (pazienti traumatizzati, in età pediatrica, o che necessitano di continua assistenza anestesiologica);
- di poter analizzare ampie regioni corporee in una sola apnea respiratoria;
- di ridurre i falsi negativi prodotti da TC convenzionale per spostamento di piccole lesioni dovute alla non perfetta riproducibilità dei diversi atti respiratori durante l'acquisizione dei vari strati;
- di migliorare la qualità delle immagini del faringe e del laringe, dovuta all'assenza di atti deglutitori;
- di aumentare l'efficacia dei mezzi di contrasto con possibilità di riduzione della quantità somministrata;
- di avere buone ricostruzioni 3D, MPR, MIP, SSD e MPVR in tempi brevi con scomparsa dell'effetto "gradino" sulle immagini in ogni direzione.

Per lo studio TC della regione cervicale si utilizza FOV (field of view) piccolo. Le scansioni si effettuano dagli angoli della man-

dibola fino allo stretto toracico superiore. L'esame viene eseguito sia in condizioni basali che dopo somministrazione di mezzo di contrasto e.v. Le acquisizioni elicoidali senza mdc si fanno con collimazione di 5 mm, pitch 1-1.4 ed intervallo di ricostruzione 5 mm. Le acquisizioni elicoidali con mdc invece sono eseguite con un collimazione di 3 mm, pitch 1-1.4, intervallo di ricostruzione 1-1.5 mm. Il mezzo di contrasto (120 cc) viene iniettato a 2cc/sec; con ritardo di 40 sec. L'esame viene poi trasferito su workstation di archiviazione ed elaborazione.

Nei bambini è possibile adottare tecniche simili a quelle impiegate comunemente nell'adulto: sono peraltro state proposte anche tecniche che impiegano milliamperaggi più contenuti allo scopo di ridurre la dose cercando di ottenere comunque l'informazione diagnostica desiderata. Nei soggetti più piccoli alcuni artefatti sono inevitabili, a meno che non si voglia ricorrere alla sedazione, che peraltro non sempre risulta giustificata. Per ridurre i tempi d'esame e evitare di ricorrere alla sedazione nel caso di bambini scarsamente collaboranti, vi è un ricorso sempre maggiore alle nuove apparecchiature TC basate su tecnologia spirale a detettore multiplo, che consentono di ridurre ulteriormente il tempo d'esame.

In ogni caso è importante sottolineare che la TC costituisce una scelta diagnostica di secondo livello scrupolosamente mirata a rispondere ai quesiti posti dall'indagine clinica e/o da precedenti esami diagnostici.

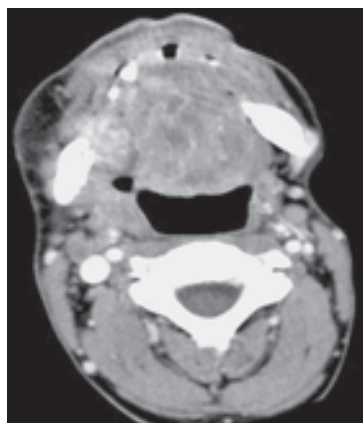



Figura 1,2,3.6 *Carcinoma squamo-cellulare del pavimento della bocca insorto in paziente sottoposto a radioterapia per rabdomiosarcoma sublinguale all'età di due anni.*

La TC del massiccio facciale eseguita dopo somministrazione di mezzo di contrasto e.v. mette in evidenza la massa localizzata a livello del pavimento della bocca in sede paramediana destra con dimensione assiale massima di 6 cm che determina erosione ossea sia sul versante mandibolare che in corrispondenza dell'osso ioide.

Figura 1.6

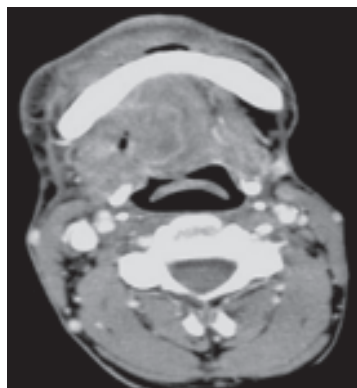



Figura 2.6

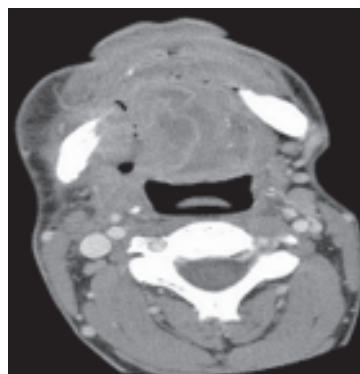



Figura 3.6

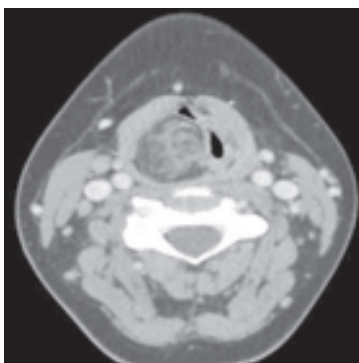



Figura 4.6

Figure 4,5,6.6 *Paziente maschio di tredici anni con sospetto laringocele affetto da dispnea da sforzo e afonia ricorrenti.*

La laringoscopia mette in evidenza una formazione a carico dell'emilaringe destra che occlude gran parte della colonna aerea.

Viene eseguita una TC del collo senza e con somministrazione di mdc e.v che conferma la presenza di una formazione a carico dell'emilaringe destra a struttura mista, adiposa e parenchimale che occupa il seno piriforme con compressione del muscolo costrittore inferiore del faringe e dislocazione della corda falsa e vera (Fig.4.6; Fig.5.6). La lesione raggiunge inferiormente il lobo destro tiroideo senza un chiaro piano di clivaggio da quest'ultimo (Fig.6.6). La formazione ha un diametro assiale massimo di circa 2 cm e longitudinalmente si estende per circa 5cm.

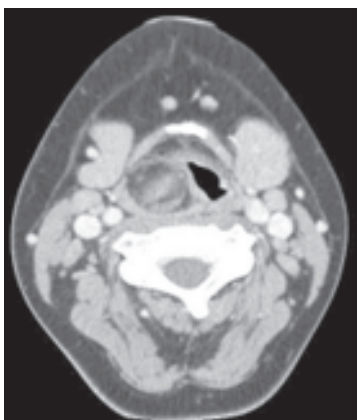
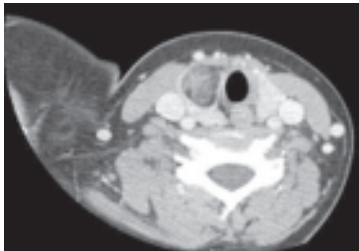



Figura 5.6

La risonanza magnetica del collo conferma la natura mista della lesione laringea destra (Fig.7.6). Tale lesione ha una conformazione a clessidra (Fig.8.6) e perifericamente è apprezzabile una probabile componente capsulare che la separa dal lobo destro tiroideo(Fig.8.6).

Figura 6.6

Non è invece apprezzabile un chiaro piano di clivaggio con l'emilaringe destra su cui determina compressione e lateralizzazione sinistra; in particolare non si apprezza clivaggio con la corda vocale vera di destra anche se l'importante compressione de determina un significativo assottigliamento.

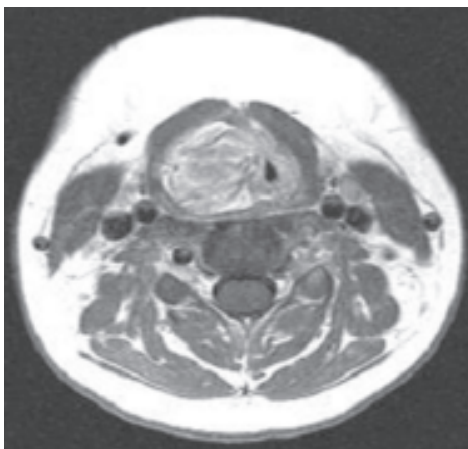



Figura 7.6

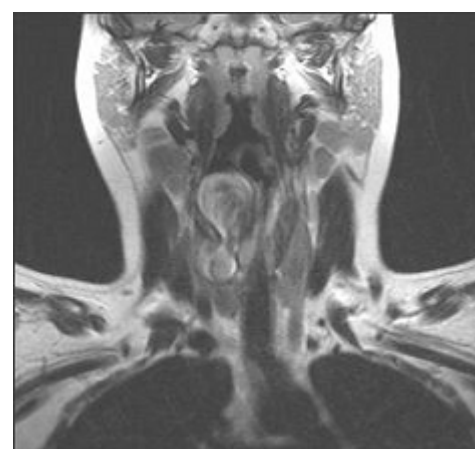



Figura 8.6

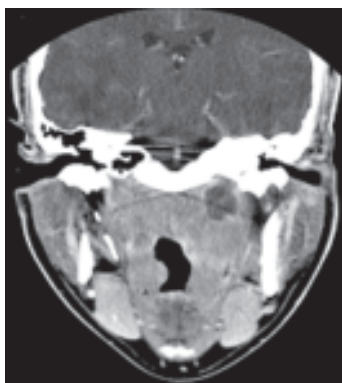



Figura 9.6

Figure 9.10,11.*6 Carcinoma del rinofaringe in paziente femmina di 18 anni.*

Le scansioni TC eseguite sul piano coronale dopo somministrazione di mezzo di contrasto e.v. evidenzia la lesione espansiva che coinvolge le pareti laterali ed il tetto del rinofaringe con componente colliquativa (Fig.9.6) e parziale obliterazione della colonna aerea (Fig.10.6).

Dopo la radioterapia alla TC non è più apprezzabile la lesione espansiva segnalata al tetto del rinofaringe e sulle sue pareti laterali. Si rileva soltanto un modesto ispessimento della volta rinofaringea prevalentemente sul lato destro dove determina una lieve deformità del profilo aereo (Fig.11.6).

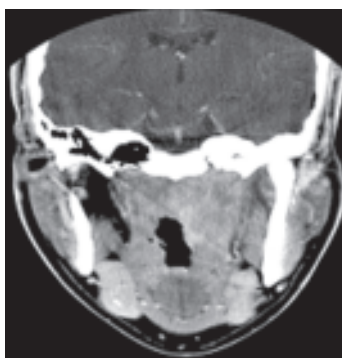



Figura 10.6

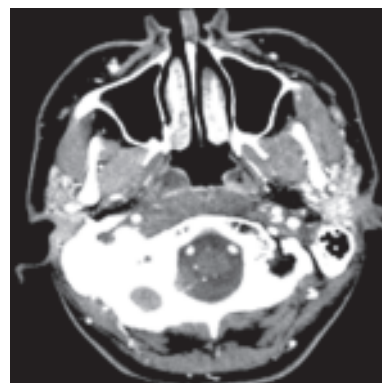



Figura 11.6

Figure 12,13.*6 Carcinoma del rinofaringe in paziente femmina di diciassette anni di età*

La TC del collo prima e dopo somministrazione di mezzo di contrasto e.v. evidenzia un ispessimento della volta della parete del rinofaringe più evidente sul lato sinistro con una piccola componente di tipo calcifico in sede mediana ed una tenue e disomogenea captazione di contrasto (Fig.12.6). Ne consegue un'impronta posteriore sulla colonna aerea rinofaringea. Sono evidenti inoltre una serie di formazioni rotondeggianti alcune captanti omogeneamente il mdc altre con componente di tipo colliquativo centrale in sede laterocervicali bilateralmente al disotto e posteriormente al muscolo sternocleidomastoideo (Fig.13.6).

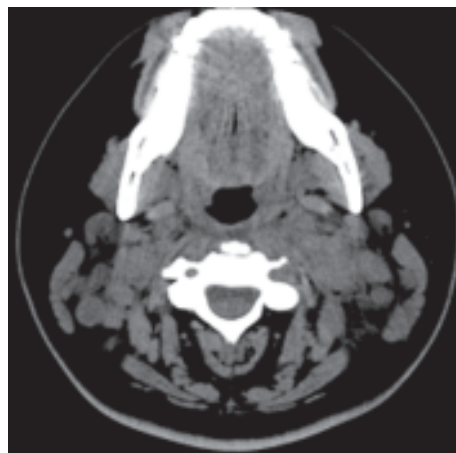
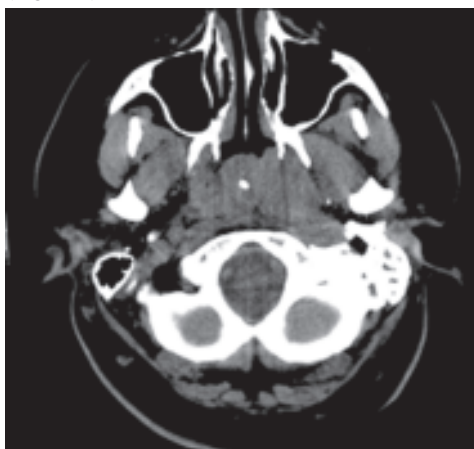
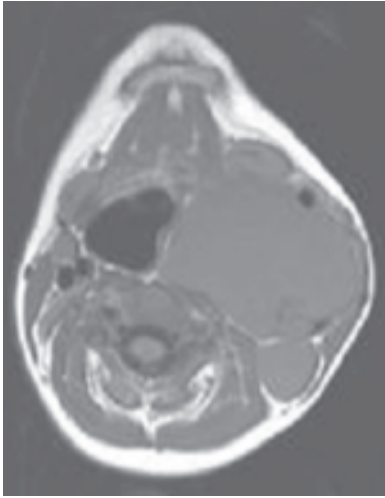



Figura 14.6

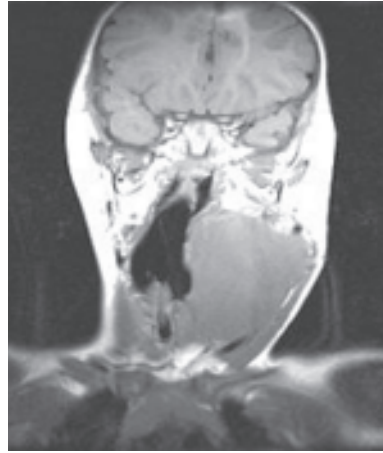



Figura 15.6

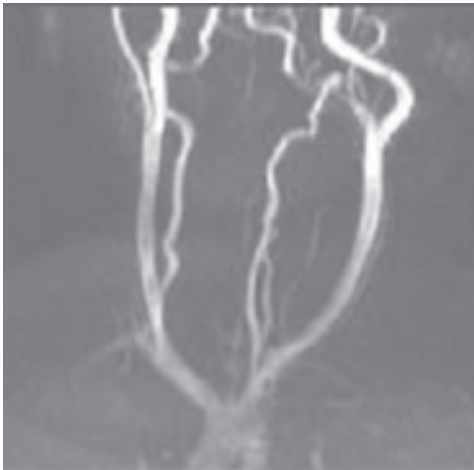



Figura 16.6

Figure 14,15,16.6 *Ganglioneurinoma a sede cervicale in paziente femmina di quattro anni.*

La RM della regione parafaringea e del collo prima e dopo somministrazione di Gd DTPA documenta una voluminosa lesione espansiva che dalla regione para-orofaringea sinistra si estende caudalmente fino alla base del collo in sede faringea sinistra (Fig.14.6; Fig.15.6).

La massa presenta morfologia pololobulata con contorni policilclici e sepimenti che la suddividono in zone di aspetto pseudocistico con marcata compressione e distorsione della cavità aerea con dislocazione esterna del muscolo sternocleidomastoideo e della carotide comune omolaterale (Fig.16.6).

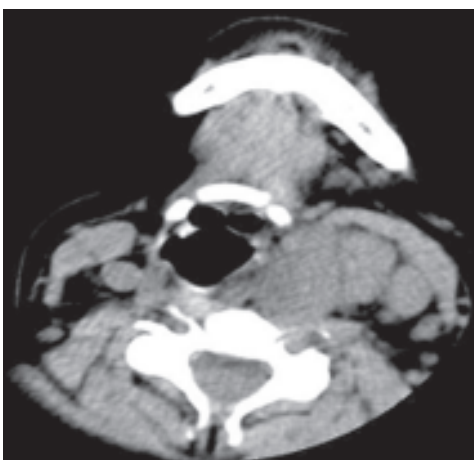



Figura 17.6*. Linfoma di Hodgkin in paziente maschio di tredici anni.*

La TC del collo eseguita in condizioni bsali e dopo somministrazione di mezzo di contrasto e.v. ha messo in evidenza una voluminosa massa solida con disomogeneo enhancement contrastografico con diametro latero-laterale di 6,5 cm e antero-posteriore di 4,2 cm ed estensione cranio-caudale di 10 cm. Tale massa è localizzata a sinistra al terzo medio e inferiore del collo e si affonda in regione retroclaveare nello stretto toracico superiore, determinando dislocazione delle strutture vascolari oltre che spostamento a destra di tiroide e trachea.

Bibliografia

1. Bloom DC, Perkins JA, Manning SC.Management of lymphatic malformations. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Dec;12(6):500-4.

2. Castellote A, Vazquez E, Vera J, Piqueras J, Lucaya J, Garcia-Pena P, Jimenez JA.Cervicothoracic lesions in infants and children.Radiographics. 1999 May-Jun;19(3):583-600.

3. Gujar S, Gandhi D, Mukherji SK.Pediatric head and neck masses. Top Magn Reson Imaging. 2004 Apr;15(2):95-101.

4.Imhof H, Czerny C, Hormann M, Krestan C.Tumors and tumor-like lesions of the neck: from childhood to adult.Eur Radiol. 2004 Mar;14 Suppl 4:L155-65.

5.Koch BL. Imaging extracranial masses of the pediatric head and neck.Neuroimaging Clin N Am. 2000 Feb;10(1):193-214.

6.Koeller KK, Alamo L, Adair FA, Smirniotopoulos JG. Congenital Cystic Masses of the Neck: Radiologic-Pathologic Correlation. Radiographics. 1999;19:121-146.

7. Malik A, Odita J, Rodriguez J, Hardjasudarma M, Wetmore RF, Handler SD, Potsic WP.Pediatric neck masses: a pictorial review for practicing radiologists.Curr Probl Diagn Radiol. 2002 Jul-Aug;31(4):146-57.

8.Mehta RP, Faquin WC, Cunningham MJ.Cervical bronchogenic cysts: a consideration in the differential diagnosis of pediatric cervical cystic masses.Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2004 May;68(5):563-8.

9.Moukheiber AK, Nicollas R, Roman S, Coze C, Triglia JM. Primary pediatric neuroblastic tumors of the neck.Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2001 Aug 20;60(2):155-61.

10. Torsiglieri AJ Jr, Tom LW, Ross AJ 3rd.Pediatric neck masses: guidelines for evaluation.Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1988 Dec;16(3):199-210.

11.Urquhart A, Berg R.Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck.Laryngoscope. 2001 Sep;111(9):1565-9.

12. Weber AL, Rahemtullah A, Ferry JA.Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: clinical, pathologic, and imaging evaluation.Neuroimaging Clin N Am. 2003 Aug;13(3):371-92.

13. Yuh WT, Sato Y, Loes DJ, Kao SC, Berbaum KS, Ryals TJ, Dolan KD.

14. Magnetic resonance imaging and computed tomography in pediatric head and neck masses.Ann Otol Rhinol Laryngol. 1991 Jan;100(1):54-62.

Capitolo 7

La medicina nucleare nelle tumefazioni del collo

M. Grosso, G. Boni, G. Manca, D. Volterrani,
M. Della Porta, D. Genovesi, G. Mariani

Le metodiche di Medicina Nucleare negli ultimi anni si sono progressivamente espanse grazie sia alle importanti innovazioni sui radiofarmaci che allo sviluppo di nuovi sistemi di rilevazioni della radioattività (SPET-TC) che hanno consentito lo sviluppo di molteplici applicazioni in campo pediatrico.

Per quanto riguarda lo studio della tiroide si è passati dall'utilizzo dello Iodio^{-131} a quello del tecnezio^{-99m} e dello Iodio^{-123} che consentono una simultanea visualizzazione degli aspetti morfo-funzionali della ghiandola in campo pediatrico, ponendosi come metodica in alcuni casi insostituibile.

Lo sviluppo di nuovi radiofarmaci tecneziati quali il Sestamibi e la Tetrofosmina ha senz'altro aumentato la sensibilità e la specificità della medicina nucleare nello studio degli iperparatiroisidmi.

Con l'introduzione della Tomografia ad emissione di positroni (PET, PET-TC) e con lo sviluppo di nuovi radiofarmaci emettenti positroni, la medicina nucleare svolge un ruolo ormai insostituibile nella valutazione di numerose patologie neoplastiche sia in termini di stadiazione che di risposta ai trattamenti medici e/o chirurgici, fornendo informazioni che specie in campo pediatrico risultano di estrema utilità.

Non meno rilevanti sono gli interessi per quanto riguarda lo studio del linfonodo sentinella ormai standardizzato nella stadiazione di molte patologie e suscettibile di applicazioni del distretto cervicale in ambito oncologico pediatrico e soprattutto le sue applicazioni nel campo della chirurgia radioguidata.

Pertanto nella valutazione delle tumefazioni del collo nei bambini, che rappresentano un complesso problema sia da un punto di vista diagnostico che terapeutico, la medicina nucleare si pone come metodica funzionale e morfo-funzionale a fianco e ad integrazione delle altre metodiche diagnostiche esclusivamente morfologiche al fine di meglio caratterizzare le lesioni e di ridurne le biopsie escissionali .

TECNICHE E PROCEDURE DI MEDICINA NUCLEARE NELLA DIAGNOSI DELLE TIREOPATIE IN ETA' PEDIATRICA

Nell'ambito della diagnostica, terapia e follow-up della patologia tiroidea benigna e maligna in età pediatrica, le tecniche di medicina nucleare in vivo hanno sempre svolto un ruolo preminente. Anche se l'introduzione di

tecniche di imaging non radioisotopico come l'ecografia, la TC e la RM e la più diffusa utilizzazione dell'agoaspirazione nella patologia nodulare tiroidea ne hanno limitato l'impiego in alcuni campi ben definiti, tuttavia l'imaging scintigrafico sia tradizionale che la nuova tecnologia ad emissione di positroni (PET) si dimostrano sempre più insostituibili nello studio della patologia tiroidea.

LA SCINTIGRAFIA TIROIDEA

La scintigrafia tiroidea è una tecnica medico-nucleare che consente la visualizzione simultanea della morfologia e dell'attività funzionale della ghiandola tiroidea mediante l'impiego di radiosotopi gamma-emittenti. A seconda del tipo di radiofarmaco utilizzato (che può "tracciare" la captazione e/o l'organificazione dello iodio nel parenchima tiroideo), è possibile determinare dall'esterno con opportuni sistemi di rivelazione (gammacamera o captatore) l'attività funzionale globale e distrettuale della ghiandola. Tali informazioni sono sicuramente utili anche in campo pediatrico sia per valutare lo stato funzionale di tumefazioni cervicali di pertinenza tiroidea ed in sede ectopica che per meglio definire le patologie funzionali (ipo e ipertiroidismo).

Radiofarmaci

Tra i radioisotopi dello iodio, il ^{131}I è quello che storicamente è stato il primo impiegato nell'imaging tiroideo. Tuttavia nel corso del tempo si è preferito utilizzare il ^{123}I al posto del ^{131}I specie in età pediatrica in considerazione delle minori dosi assorbite e della emissione gamma ottimale per l'imaging in vivo [1].

Si deve comunque sottolineare l'insostituibile utilizzo del ^{131}I nel trattamento e follow-up del carcinoma tiroideo e nella terapia dell'ipertiroidismo in relazione al fatto che questo isotopo dello iodio produce particelle beta- (elettroni) nel corso del decadimento radioattivo che sono responsabili del danno tissutale ed in ultima analisi dell'effetto terapeutico.

Lo ^{123}I è il radiofarmaco di scelta per la scintigrafia tiroidea in età pediatrica. E' prodotto dal ciclotrone e ha una emivita fisica di 13.3 ore ed una emissione gamma di 159 KeV. La dose di radiazioni assorbita risultano essere molto inferiori allo Iodio^{-13}1 e simili a quelle del tecnezio^{-99m}. La dose di radiazioni assorbita nel neonato è di 0.160 rad/mCi (40 μGy/MBq) mentre nell'adulto è di 0.015 rad/mCi (3.75 μGy/MBq).

Il tecnezio^{-99m} sodio pertecnetato (Na ^{99m}Tc0$_4^-$) è il radiofarmaco più comunemente impiegato nello screening medico-nucleare delle tireopatie dato il suo basso costo, la breve durata dell'esame e la ridotta dose di radiazioni somministrate al paziente. Infatti la dose aasorbita risulta essere nel neonato di 0.35 rad/mCi (0.13 μGy/MBq) mentre nell'adulto è di 3.40 rad/mCi (1.30 μGy/MBq). [2]. Il ^{99m}Tc0$_4^-$ è concentrato ma non organificato dai follicoli tiroidei; pertanto l'immagine scintigrafica ottenuta con il pertecnetato riflette solo uno degli aspetti funzionali della tiroide mentre quella ottenuta con isotopi radioattivi dello iodio consente di dimostrare "in vivo" entrambi i fenomeni (captazione ed organificazione). Le attività che vengono somministrate vanno da 0.2 mCi (7.4 MBq) nel neonato fino a 3 mCi negli adulti (111 MBq).

La scintigrafia tiroidea viene effettuata senza alcuna preparazione dopo circa 10 minuti dalla somministrazione di ^{99m}Tc04$^-$ (2-24 ore nel caso di ^{123}I). Al fine di escludere possibili interferenze farmacologiche con la captazione tiroidea del radiofarmaco, prima dell'esame è necessario assicurarsi che il paziente non abbia effettuato di recente indagini radiologiche con somministrazione ev di mezzo di contrasto iodato o trattamenti con ormoni tiroidei a dosi soppressive o con farmaci o preparati contenenti iodio (es amiodarone, colluttori contenenti iodio ecc.). La medicazione con farmaci antitiroidei (metimazolo e propyltiouracile) non influenza la captazione ghiandolare del ^{99m}Tc0$_4^-$ così come quella dello ^{123}I. Tuttavia è da notare che anche se raramente vi può essere discordanza tra le immagini ottenute con il ^{99m}Tc0$_4^-$ e il ^{123}Iodio in caso di patologia nodulare tiroidea in quanto alcuni adenomi o carcinomi possono concentrare il pertecnetato ma risultare freddi alla scintigrafia con radioiodio per ridotta o assente capacità di organificazione dello iodio[4].

TECNICA D'ESAME

Le immagini vengono ottenute in genere utilizzando gammacamere (o meno frequentemente "scanners rettilinei") muniti di collimatori a bassa energia (^{123}I e ^{99m}Tc0$_4^-$) e ad alta risoluzione con particolare forma ("pinhole") e registrate su di una matrice di 128x128 pixel. Viene effettuata generalmente una proiezione anteriore del collo con almeno 100.000 cp, seguita da altre proiezioni in caso di tessuto ectopico.

Studio normale

In un normale quadro scintigrafico (Fig. 1.7) entrambi i lobi tiroidei appaiono di forma ellittica ed orientati verso il basso con margini lineari o convessi. La presenza di margini concavi deve far sospettare una lesione occupante spazio. L'istmo può essere o meno visualizzabile e, nei bambini, soltanto raramente è visualizzabile il lobo piramidale (10 % negli adulti). I due lobi tiroidei si presentano con dimensioni simili, ma sovente il destro si presenta lievemente più ingrandito in particolare in caso di un aumento diffuso della ghiandola[4].

Figura 1.7*: Studio scintigrafico tiroideo normale dopo somministrazione e.v. di $^{99m}Tc04^-$*

Figura.2.7*: Morbo di Basedow. Diffuso aumento della fissazione del radiofarmaco a livello del parenchima ghiandolare.*

Figura.3.7*: Ipotiroidismo congenito. Assente fissazione del radiofarmaco in sede tiroidea*

APPLICAZIONI CLINICHE

Ipertiroidismo: Un diffuso e marcato iperaccumulo del radiofarmaco nel parenchima tiroideo (rispetto ai tessuti circostanti ed all'attività presente nelle ghiandole salivari) può essere indicativo di iperfunzione tiroidea ed è in genere riscontrato nel morbo di Basedow (Fig. 2.7).

In questo caso uno studio della captazione tiroidea con radioiodio (4-6 e 24 ore) associato ad una stima del volume ghiandolare (che può essere determinato mediante esame scintigrafico ottenute in più proiezioni o mediante tecnica ecografica), si rende necessario per determinare la dose ottimale di ^{131}I da somministrare per il trattamento radiometabolico.

L'ipertiroidismo in età pediatrica può essere causato più raramente dal gozzo nodulare tossico (uni o multinodulare) ed è caratterizzato dalla presenza di una o più aree nodulari che risultano all'esame scintigrafico iperfunzionanti.

Ipotiroidismo: L'ipotiroidismo in età pediatrica può essere legato a difetti anatomici della ghiandola o ad alterazioni funzionali. I difetti anatomici includono la tiroide ectopica o l'assenza congenita (fig. 3). Le anomalie funzionali includono le tiroiditi, l'ipotiroidismo derivante dall'irradiazione del collo, il trattamento con farmaci antitiroidei o con iodio, i difetti della organificazione nella sintesi della T4 disormogenesi e la deficienza iodica.

La scintigrafia tiroidea consente di differenziare l'ectopia ghiandolare (presente in circa il 23%) dalle altre cause di ridotta funzione nei neonati. Trova utile impiego nella diagnosi di agenesia tiroidea, oppure per identificare presenza di tessuto tiroideo in sede ectopica (cisti del dotto tiroglosso, tiroide linguale) o per identificare anomalie della ormonogenesi responsabili di un quadro clinico di gozzo. In quest'ultimo caso lo studio della captazione tiroidea del radioiodio prima e dopo somministrazione di perclorato (farmaco che

blocca la captazione ma non la organificazione dello iodio) può consentire di individuare pazienti con difetti congeniti o acquisiti di organificazione dello iodio[5].

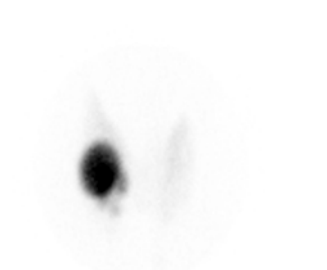
Un'assente visualizzazione o una ridotta captazione del tracciante a livello del parenchima tiroideo nel corso di scintigrafia può essere riscontrata in alcune situazioni cliniche, tra cui è da menzionare la tiroidite subacuta. In questo caso lo scarso " uptake" del radiofarmaco è riconducibile a lisi dei follicolare indotta dal quadro flogistico secondario alla patologia "virale". Altre cause di ridotta fissazione sono correlate con espansione del pool dello iodio corporeo (da assunzione di farmaci o contaminazione con sostanze contenenti elevata quantità di iodio, sommistrazione di mezzi di contrasto iodati ecc.) o con soppressione del TSH circolante indotto da terapia medica o "factitia"con ormoni tiroidei.

Le ghiandole ectopiche hanno una incidenza di circa il 23% dei bambini che presentano un ipotiroidismo. Essendo il $^{99m}Tc0_4^-$ captato anche dalle ghiandole salivari per poi venire secreto con la saliva, la ricerca di tessuto tiroideo ectopico in sede linguale o sublinguale con questo radioisotopo può risultare pertanto difficile. La tiroide ectopica in sede linguale tende ad essere ipofunzionante e quindi a concentrare in misura ridotta il $^{99m}Tc0_4^-$, pertanto la presenza di radioattività in saliva può mascherare tale reperto. Per cui nel sospetto di questa patologia è consigliabile utilizzare il ^{123}I o effettuare delle immagini subito immediatamente dopo l'iniezione del $^{99m}Tc0_4^-$ con acquisizioni dinamiche.

Patologia nodulare della tiroide: La scintigrafia tiroidea fornisce informazioni sulla funzione nodulare e resta il solo test che dimostra la presenza di tessuto tiroideo funzionalmente autonomo. I noduli tiroidei possono essere classificati in "funzionanti" quando dimostrano una captazione del tracciante ed in "non funzionanti" quando non c'è accumulo del radiofarmaco. La maggior parte dei noduli benigni e quasi tutti i noduli maligni della tiroide concentrano sia ^{123}I che $^{99m}Tc04^-$ meno avidamente del tessuto tiroideo adiacente (Fig. 4.7). I noduli funzionanti autonomi normalmente concentrano entrambi i traccianti molto più avidamente del tessuto tiroideo adiacente (Fig. 5.7). In una piccola percentuale di casi c'è discordanza fra il dato ottenuto utilizzando ^{123}I e quello ottenuto con $^{99m}Tc04$.

Generalmente formazioni nodulari iperfunzionanti (o "calde") possono essere rilevate anche se di ridotte dimensioni (>5 mm) mentre noduli ipofunzionanti (o "freddi") inferiori al centimetro posizionati nella parte centrale del lobo possono non essere visibili per l'attività presente nel parenchima circostante.

Figura.4.7: *Nodulo "freddo". Zona di assente concentrazione del radiofarmaco ($^{99m}Tc04^-$) a livello del lobo destro della tiroide.*

Figura.5 .7: *Nodulo "caldo". Zona di aumentata concentrazione del radiofarmaco ($^{99m}Tc04^-$) a livello del lobo destro della tiroide. Pressoché inibita la fissazione nel restante parenchima ghiandolare*

Nella maggior parte dei casi il cancro tiroideo si presenta come un nodulo freddo alla scintigrafia eseguita sia con pertecnetato che con radioiodio La presenza di un nodulo freddo risulta sensibile per malignità ma insufficientemente specifico (non più del 10%). Nelle zone a deficienza iodica la frequenza di malignità nei noduli freddi è del 5.3%, mentre in zone a normale apporto iodico è solo del 2.7%[6].

La diagnosi di nodulo autonomo preclude la presenza di un cancro tiroideo con elevata probabilità, sebbene sono stati descritti alcuni carcinomi con elevato uptake. Nelle zone non a carenza iodica l'iperfunzione nodulare viene sospettata dai valori bassi del TSH. In queste regioni numerosi autori suggeriscono l'utilizzazione del FNA come prima linea diagnostica se il valore del TSH risulta normale. Se invece il TSH risulta basso la scintigrafia viene effettuata per confermare la diagnosi di autonomia evitando ulteriori indagini invasive.

Questo algoritmo non può essere trasferito acriticamente alle zone a carenza iodica in cui la sintesi dell'ormone può essere così bassa da alterare il meccanismo di feedback quando una autonomia è presente. In uno studio recentemente pubblicato riguardante una zona dell'Europa Occidentale a carenza iodica, il 21% dei noduli autonomi presentano valori di TSH nei limiti suggerendo l'utilizzo della scintigrafia come prima indagine in queste zone[7].

IMAGING MEDICO-NUCLEARE DEL CARCINOMA TIROIDEO

Nei pazienti in età pediatrica il carcinoma papillare della tiroide tende ad essere localmente più aggressivo e a dare più spesso metastasi che negli adulti. Infatti l'interessamento dei linfonodi del collo si ha in circa il 60% dei casi al momento della diagnosi mentre la presenza di metastasi a distanza è abbastanza frequente (12% di metastasi polmomari) Tuttavia ciò non influenza la prognosi a distanza[10].

Dopo intervento chirurgico di tiroidectomia totale ed ablazione radiometabolica del residuo tiroideo con ^{131}I, il follow-up del paziente affetto da carcinoma differenziato prevede un esame clinico, il dosaggio del TSH, degli ormoni tiroidei, della tireoglobulina sierica e degli anticorpi anti-Tg ed uno studio ecografico del collo. Tali esami vengono effettuati con cadenza inizialmente semestrale e successivamente annuale in caso di remissione di malattia. Uno studio scintigrafico diagnostico con radioiodio dopo sospensione del trattamento sostitutivo con l-tiroxina è effettuato dopo sei-otto mesi dal trattamento radiometabolico per rilevare malattia residua. In caso di negatività dello scan diagnostico e del dosaggio della tireoglobulina sierica (in assenza di significativi livelli di Ab anti-Tg), successivi studi scintigrafici sono consigliati dopo 3 e 5 anni.

Circa il 10-30% dei pazienti apparentemente liberi da malattia dopo il primo trattamento presenta successivamente recidive o metastasi. Tra questi l'80% sono recidive o metastasi in sede cervicale mentre il restante 20% sono a distanza (prevalentemente nel polmone). In presenza di elevati livelli circolanti di tireoglobulina e scintigrafia diagnostica con radioiodio positiva viene effettuato un ulteriore trattamento radiometabolico[11].

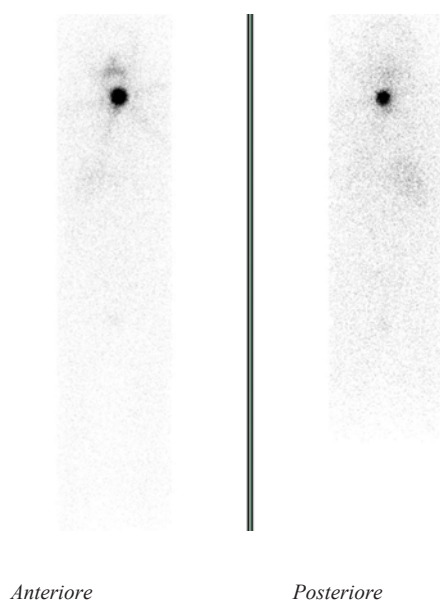
Tuttavia fino al 25% di recidive e metastasi di carcinoma differenziato della tiroide non presenta significativa captazione di radioiodio. In questi casi altre tecniche di imaging sia medico-nucleari (^{201}Tl, ^{99m}Tc-sestamibi ^{99m}Tc-tetrofosmina, ^{18}F-FDG-PET) che radiologiche (ecografia, TC, RM) vengono utilizzate per determinare la sede e l'estensione di recidive o metastasi[12-13].

SCINTIGRAFIA CON RADIOIODIO

La scintigrafia "whole body" con radioiodio è la metodica di elezione per la ricerca, dopo intervento di tiroidectomia, di tessuto tiroideo residuo, di recidive e/o metastasi di carcinoma differenziato della tiroide. Essa presuppone la persistenza nella cellula neoplastica dei mec-

canismi di accumulo dello iodio che permettano al tracciante di rimanere stabilmente concentrato nel tessuto tiroideo per un tempo sufficiente al raggiungimento di un ottimale rapporto lesione/fondo.

Figura 6.7: *Residuo ghiandolare tiroideo post-chirurgico. Presenza di un'area di intensa iodofissazione in sede tiroidea dopo somministrazione di una dose diagnostica di* ^{131}I.

Anteriore *Posteriore*

Procedura scintigrafica: Dato che lo stimolo indispensabile per la captazione dello ioduro da parte del tessuto tiroideo funzionante è rappresentato dall'ormone tireotropo (TSH), per ottenere una stimolazione massimale nelle cellule neoplastiche (e quindi un'elevata sensibilità del test scintigrafico) è necessario ottenere concentrazioni ematiche di TSH sufficientemente elevate (almeno 30 µUI/ml) durante lo studio scintigrafico. Tale risultato viene raggiunto in genere dopo un periodo di 4-6 settimane dall'intervento di tiroidectomia totale o dalla sospensione del trattamento sostitutivo e soppressivo con l-tiroxina (10-14 giorni dopo sospensione di T3). Lo svantaggio principale di questa procedura è di rendere ipotiroideo il paziente per un tempo abbastanza lungo.

Per evitare questo problema, è ormai entrato nella pratica clinica un metodo alternativo per elevare i livelli di TSH circolante in corso di trattamento ormonale sostitutivo.

Esso prevede la somministrazione di TSH umano altamente purificato, prodotto con tecnica ricombinante, il quale non determina significativi effetti collaterali e consente allo stesso modo della sospensione del trattamento ormonale la rilevazione di residui e metastasi di carcinoma tiroideo mediante scintigrafia con radioiodio.

Un'ulteriore misura da adottare per aumentare la captazione del radioiodio nel tessuto neoplastico è quella di ridurre il pool iodico corporeo. E' considerata adeguata una riduzione dell'escrezione urinaria di iodio a meno di 50 µg/giorno. Ciò può essere ottenuto: 1) sottoponendo il paziente a dieta con ridotto contenuto di iodio a partire da 10-15 giorni prima dell'esame scintigrafico e per tutta la durata dello stesso, 2) eliminando l'assunzione di farmaci o preparazioni ad elevato contenuto di iodio, 3) evitando che il paziente si sottoponga a esami diagnostici radiologici che prevedono l'impiego di mezzi di contrasto iodati nel periodo precedente lo studio scintigrafico. Qualora tali indagini siano indispensabili, è necessario consigliare l'impiego di mezzi di contrasto non ionici, instaurare eventuale trattamento con diuretici e procrastinare lo studio scintigrafico di almeno 8-10 settimane monitorando la ioduria fino al raggiungimento di valori adeguati per l'esame[15].

Il radioisotopo correntemente utilizzato è lo ^{131}I. Per quanto riguarda l'attività ottimale da somministrare per lo studio scintigrafico diagnostico (3.7 MBq/Kg) non vi è ancora consenso unanime in letteratura. Infatti se con l'aumentare della dose si riduce il numero di falsi negativi, dosi più elevate inducono significativi effetti radiobiologici nelle cellule tiroidee tali da ridurre marcatamente la captazione del radioiodio da parte del tessuto tiroideo normale o patologico nel corso di trattamento radiometabolico (effetto "stunning" del tessuto tiroideo) [16]. Infine sono da tenere presenti sia problemi radioprotezionistici che l'incremento di artefatti da contaminazione che può comportare l'utilizzo di dosi diagnostiche più elevate.

In pratica l'attività di ^{131}I normalmente utilizzata è di circa 3 MBq/Kg. Il radiofarmaco viene somministrato generalmente per os sottoforma di ioduro di sodio incluso in capsule di gelatina. In caso di notevoli difficoltà alla deglutizione sono disponibili in alternativa preparazioni liquide sia per somministrazione orale che endovenosa. E' necessario che il paziente sia digiuno da almeno 4 ore e lo rimanga per un'ora dalla somministrazione orale del radiofarmaco al fine di garantirne un rapido assorbimento. Inoltre è utile consigliare al paziente di aumentare l'idratazione fino al momento dell'acquisizione e di assumere un blando lassativo la sera precedente l'esame scintigrafico per ridurre la dose assorbita e semplificare l'interpretazione delle immagini.

L'intervallo di tempo tra somministrazione ed

acquisizione di immagini scintigrafiche varia in relazione alla dose di ^{131}I utilizzata.

In caso di dose diagnostica è generalmente considerato ottimale un intervallo di 48-72 ore. Acquisizioni più tardive sono utili talora per definire meglio lesioni a bassa attività in caso di fondo persistentemente elevato.

Dopo dose terapeutica di radioiodio è consigliabile invece effettuare immagini scintigrafiche dopo almeno 5-10 giorni. In caso di metastasi scarsamente iodocaptanti è necessario effettuare ulteriori scansioni ancora più tardivamente.

Un altro isotopo utilizzato è il ^{123}I. Questo radioisotopo, già impiegato da tempo nella diagnostica tiroidea, presenta indubbi vantaggi in campo pediatrico sia per l'energia di emissione (che consente immagini di ottima qualità) che per l'assenza di emissioni ß- responsabili dell'effetto terapeutico e del fenomeno di "stunning" del tessuto tiroideo indotto dal ^{131}I. Vengono somministrati 5 MBq/Kg e si acquisiscono a 24 ore immagini whole-body anteriori e posteriori e planari su collo e torace con gammacamera a largo campo.

L'esame scintigrafico viene effettuato in posizione supina. Prima dello studio è necessario far mingere il paziente. Inoltre si invita il paziente a bere per eliminare attività residue a livello della bocca ed esofago, causa talora di false positività.

Vengono quindi acquisite scansioni "whole body" anteriore e posteriore della durata di 30 minuti ed immagini planari mirate su testa, collo, torace addome e pelvi della durata di 10-15 minuti per proiezione ottenendo una statistica di conteggio non inferiore a100.000 conti per immagine (Fig 7).

E' necessario talora effettuare immagini mirate specie sulle regioni cervicale e toracica al fine di identificare sede ed estensione di recidive o metastasi linfonodali laterocervicali e lesioni mediastiniche e polmonari (Fig 8).

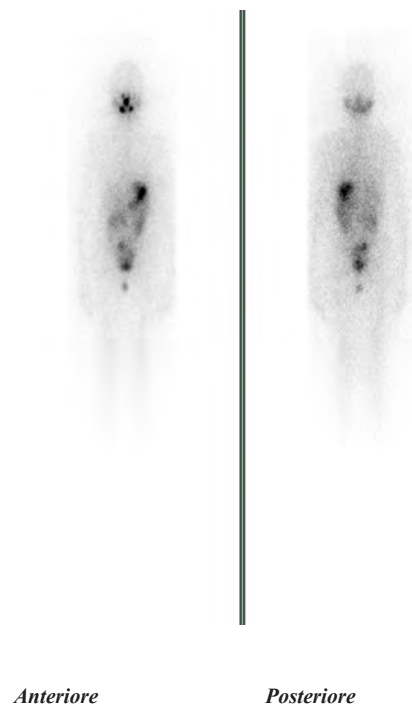
Devono essere sempre essere associati alle immagini markers su punti di repere anatomici, specie a livello del collo (giugulo, angolo mandibolare, mento) e sulle zone di iodofissazione al fine di precisare la sede delle lesioni e di identificare il tessuto tiroideo residuo, le ghiandole salivari, recidive e metastasi linfonodali.

In alcuni casi può essere utile visualizzare alcune strutture anatomiche (ghiandole salivari, scheletro, esofago, fegato, reni) con altri radiofarmaci ed effettuare acquisizioni a doppio picco per una migliore localizzazione delle lesioni neoplastiche o per escludere false positività scintigrafiche o utilizzando sistemi di rilevazione di ultima generazione quali SPET-TC.

Infine si possono effettuare misure di captazione sia in sede tiroidea che a livello di metastasi iodofissanti per stimare più accuratamente la dose terapeutica di radioiodio da somministrare al paziente.

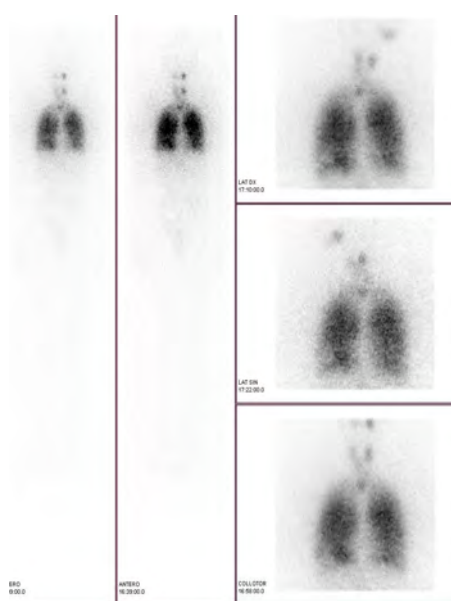
Per l'interpretazione delle immagini scintigrafiche è necessaria la conoscenza dei dati clinici ed anamnestici del paziente, dei risultati del dosaggio del TSH, della tireoglobulina sierica e degli anticorpi anti-Tg, degli esami strumentali eventualmente effettuati ivi inclusi precedenti studi scintigrafici.

Ogni area di accumulo del radioiodio deve essere considerata sede di tessuto tiroideo funzionante (normale o patologico), una volta escluse le normali zone di fisiologica distribuzione e talune condizioni suscettibili di produrre false positività scintigrafiche (Fig 6.7).

Figura 7.7: *Assenza di aree di significativa iodofissazione nel contesto dei distretti corporei esaminati dopo 3 giorni dalla somministrazione di una dose diagnostica di ^{131}I (whole-body scan negativo). Accumulo fisiologico del radioiodio a livello ghiandole salivari, della mucosa nasale, gastrica, a livello intestinale ed in sede vescicale.*

Anteriore ***Posteriore***

Oltre al tessuto tiroideo, le normali sedi di fisiologico accumulo ed eliminazione del radioiodio sono rappresentate dai plessi corioidei, ghiandole salivari, mammelle (evidenti nel 6% dei casi, talora in modo asimmetrico), cavo orale, mucosa nasale, timo, stomaco, colon e vescica. Pool ematico può essere ancora evidente nelle immagini ottenute precocemente dopo dose terapeutica di radioiodio.

Un diffusa attività a livello epatico può talora riscontrarsi sia nelle immagini diagnostiche che post-trattamento; tale reperto è dovuto al metabolismo epatico di ormoni tiroidei marcati prodotti da tessuto tiroideo residuo e/o da metastasi funzionanti.

Figura 8.7: *Presenza di metastasi polmonari di tipo "diffuso" in entrambi i campi polmonari e di metastasi linfonodali sia in sede latero-cervicale sinistra che mediastinica. Whole-body scan effettuato dopo circa 7 giorni dalla somministrazione di una dose teraputica di* ^{131}I.

WB anteriore WB posteriore Immagini statiche planari ant. e post.

Oltre al tessuto tiroideo, le normali sedi di fisiologico accumulo ed eliminazione del radioiodio sono rappresentate dai plessi corioidei, ghiandole salivari, mammelle (evidenti nel 6% dei casi, talora in modo asimmetrico), cavo orale, mucosa nasale, timo, stomaco, colon e vescica. Pool ematico può essere ancora evidente nelle immagini ottenute precocemente dopo dose terapeutica di radioiodio.

Un diffusa attività a livello epatico può talora riscontrarsi sia nelle immagini diagnostiche che post-trattamento; tale reperto è dovuto al metabolismo epatico di ormoni tiroidei marcati prodotti da tessuto tiroideo residuo e/o da metastasi funzionanti.

La presenza e l'entità della captazione del residuo tiroideo varia in relazione alla radicalità dell'intervento chirurgico ed a precedenti trattamenti radiometabolici. In genere si considera significativo un uptake in regione tiroidea a 24-48 ore maggiore dello 0.5% della dose somministrata (Fig. 6).

Tanto più risulta essere elevata l'attività residua in sede tiroidea, tanto meno è possibile identificare zone metastatiche in altre sedi. Ciò è da mettere in relazione al fatto che normalmente il tessuto tiroideo neoplastico presenta una capacità di concentrare lo iodio di almeno 50 volte inferiore rispetto al tessuto normale. Pertanto in presenza di significativo residuo tiroideo la scintigrafia con radioiodio può non riconoscere la presenza di metastasi ed in particolare di quelle linfonodali che presentano normalmente una minor iodofissazione.

Linfonodi, polmone ed ossa sono le sedi metastatiche più frequentemente visualizzate. Rare sono le localizzazioni in altre sedi (sistema nervoso centrale, fegato, surreni, tessuti molli).

In presenza di iodofissazione a livello polmonare è importante valutarne il tipo di distribuzione in quanto un "pattern" di tipo diffuso (riferibile a micrometastasi) presenta una maggior captazione di radioiodio e miglior prognosi rispetto a quello di tipo focale (causato da metastasi macronodulari) caratterizzato da ridotta captazione e prognosi nettamente peggiore[18].

Le metastasi ossee sono più frequentemente multiple (70%) e localizzate più spesso a livello vertebrale. La scintigrafia con ^{131}I presenta una sensibilità maggiore rispetto ai ^{99m}Tc-difosfonati nell'identificare lesioni ossee metastatiche[19].

In presenza di negatività della scintigrafia diagnostica con radioiodio in pazienti con lesioni documentate con altre tecniche si devono considerare molteplici cause: 1) ridotte dimensioni della lesione 2) perdita o riduzione della captazione del radioiodio (per sdifferenziazione del tumore o espansione del pool corporeo di iodio, 3) ridotto rapporto tumore/fondo per aumento di background specie a livello vascolare e gastrointestinale; 4) problemi inerenti alla strumentazione impiegata, alla modalità di preparazione del paziente e di acquisizione delle immagini scintigrafiche.

Applicazioni cliniche: La scintigrafia con radioiodio trova l'indicazione fondamentale nel definire la presenza di malattia residua e determinare la possibilità del trattamento radiometabolico con ^{131}I.

Sono riportati in letteratura valori di sensibilità dello scan diagnostico con ^{131}I compresi tra il 50 ed il 90%; tale variabilità è da riferire in parte a disomogeneità delle casistiche considerate. Per quanto riguarda le cause di questa sensibilità non elevata, è da tenere presente

che la capacità di concentrare lo iodio da parte del tumore presenta significative variazioni in dipendenza del tipo istologico e del grado di differenziazione. Inoltre è da ricordare che la rilevazione delle aree iodofissanti è in parte correlata con la dose di radioiodio somministrata. Come dimostrato in letteratura, metastasi apparentemente non iodofissanti allo studio diagnostico, dimostrano di essere iodocaptanti dopo studio scintigrafico post-dose terapeutica di radioiodio in almeno 15% di pazienti con elevati livelli di tireoglobulina[20].

Scintigrafia con indicatori positivi, traccianti recettoriali e di metabolismo

Altri radiofarmaci sono stati impiegati nella diagnosi e nel follow-up del carcinoma tiroideo tra cui il ^{201}Tl, il ^{99m}Tc-Sestamibi, il ^{99m}Tc-Tetrofosmin e l' ^{111}In-Octreotide e la PET con ^{18}F-FGD.

Essi presentano alcuni vantaggi rispetto allo ^{131}I: 1) non è necessario effettuare la sospensione del trattamento sostitutivo con ormoni tiroidei per lo studio scintigrafico, 2) si accumulano nel 25% di recidive e metastasi di carcinomi differenziati tiroidei che non concentrano il radioiodio, 3) vengono captati in alcuni tumori tiroidei che raramente fissano il radioiodio come il carcinoma midollare e quello a cellule di Hurtle, 3) possono evidenziare lesioni metastatiche in presenza di livelli circolanti di TSH normale o soppressi.

1. ^{201}Tallio: Il tallio (^{201}Tl) è un metallo del gruppo III A, ma presenta un comportamento analogo al potassio per le simili dimensioni dello ione idratato. Per tale motivo attraversa le membrane cellulari utilizzando vari meccanismi (pompa Na/K ATP dipendente, sistema dei canali del calcio ed altri). L'accumulo del tallio nei tumori è multifattoriale, dipendendo dal flusso ematico distrettuale, dal ritmo di proliferazione, dall'attività metabolica e dall'aumento della permeabilità cellulare.

La scintigrafia con ^{201}Tallio cloruro viene effettuata mediante somministrazione endovenosa di 2.5 Mbq/Kg in paziente preferibilmente digiuno per evitare un aumento dell'attività nell'area splancnica. L'accumulo del radiofarmaco nelle lesioni neoplastiche presenta un andamento analogo alla captazione del tessuto miocardico con un rapporto tumore/fondo massimo dopo 10-15 minuti dall'iniezione. Successivamente si osserva un "washout" del radiofarmaco dalle lesioni. Pertanto l'acquisizione delle immagini deve iniziare in tempi brevi (15 minuti).

Generalmente si acquiscono immagini statiche su collo e torace (sedi più frequenti di localizzazioni secondarie) di durata variabile in relazione all'attività somministrata (circa 5 min.) con collimatore LEAP, in matrice 128x128, finestra del 20% simmetrica centrata su 72 KeV. Successivamente si effettuano scansioni whole body anteriori e posteriori. E' utile talora effettare uno studio SPECT del distretto cervico-toracico dato che in letteratura è stato riportata una maggior sensibilità della tecnica SPECT nell'identificare lesioni basicervicali, mediastiniche e polmonari.

Le sedi di distribuzione fisiologica del tallio nel corpo sono rappresentate dai plessi corioidei, ghiandole lacrimali, ghiandole salivari, tiroide, miocardio, fegato, milza, reni, vescica intestino (specie se in fase di attività), testicoli e dalle strutture muscolari in modo diffuso.

Non emerge dalla letteratura ancora unanime consenso circa l'efficacia diagnostica del radiotallio nel follow-up del carcinoma tiroideo. Sono infatti riportati valori di sensibilità per lesioni metastatiche da carcinoma differenziato compresi tra il 35 ed il 95%. Diversi fattori sono stati ipotizzati per spiegare questo dato: tipo di strumentazione utilizzata, modalità di acquisizione, dimensioni e sede delle lesioni esaminate.

A livello del letto tiroideo, il ^{201}Tl presenta una minor sensibilità rispetto allo ^{131}I nell'identificare tessuto residuo prima del trattamento ablativo. Al contrario il radiotallio è più sensibile nell'identificare metastasi linfonodali laterocervicali e mediastiniche (di dimensioni maggiori di 1 cm.) in confronto allo scan diagnostico con radioiodio mentre possiede sensibilità paragonabile in rispetto allo studio scintigrafico post-dose terapeutica di ^{131}I.

Il ^{201}Tl è inoltre meno sensibile rispetto al radioiodio nello studio di metastasi ossee, epatiche e polmonari diffuse mentre appare più utile per identificare con tecnica SPECT lesioni nodulari polmonari di dimensioni non inferiori a 1.5 cm.

2. ^{99m}Tc-sestamibi e ^{99m}Tc-tetrofosmina Questi due radiofarmaci cationici e lipofilici (^{99m}Tc-sestamibi e ^{99m}Tc-tetrofosmina) con comportamento molto simile a quella del tallio, vengono captati da numerosi tumori compresi i carcinomi tiroidei.

L'esatto meccanismo dell'uptake cellulare non è ancora definitivamente compreso. Tuttavia dati recenti suggeriscono che l'accumulo e la ritenzione intracellulare avviene preferenzialmente a livello mitocondriale ed è dipendente dalla lipofilicità e dal

potenziale di membrana.

Dopo 20-60 minuti dalla somministrazione endovenosa di 10 Mbq/Kg di ^{99m}Tc-sestamibi o ^{99m}Tc-tetrofosmina, vengono acquisite immagini scintigrafiche in posizione supina sia in scansione whole body anteriore e posteriore che mirate in regione cervico-toracica. Date le ottime qualità di imaging (derivanti dalla marcatura con il tecnezio) possedute da questi radiocomposti, è importante effettuare acquisizioni SPECT al fine di aumentare la sensibilità diagnostica del test scintigrafico.

Le sedi di normale distribuzione corporea del ^{99m}Tc-sestamibi e della ^{99m}Tc-tetrofosmina includono, oltre al miocardio, i plessi corioidei, le ghiandole salivari, la tiroide, il fegato, i reni, la vescica, l'intestino e le gonadi. Un'elevata attività a livello della colecisti è presente dopo circa 30 minuti dalla somministrazione. L'accumulo polmonare di questi radiocomposti è inferiore rispetto a quella del ^{201}Tl.

I dati riportati in letteratura suggeriscono che ^{99m}Tc-sestamibi e ^{99m}Tc-tetrofosmina presentano analoga efficacia nell'identificazione di recidive e metastasi da carcinoma tiroideo. Vantaggi lievemente superiori sono descritti per la ^{99m}Tc-tetrofosmina in termini di rapporto di captazione tumore/fondo, più rapida riduzione del fondo circolante, sensibilità e dosimetria. Rispetto al ^{201}Tl entrambi i radiofarmaci presentano una maggior sensibilità nell'evidenziare residui tiroidei, metastasi polmonari ed ossee.

Anche per questi radiofarmaci al momento l'indicazione più importante riguarda la ricerca di recidive o metastasi in presenza di elevati livelli di Tg e scan diagnostico negativo[12-21].

3. Analoghi della somatostatina marcati con ^{111}Indio : Un analogo radiomarcato della somatostatina (^{111}In-octreotide) è stato di recente utilizzato per l'imaging del carcinoma midollare della tiroide, un tumore di derivazione neuroectodermica che esprime recettori per la somatostatina [23].

Dopo somministrazione endovenosa, il ^{111}In-octreotide si distribuisce normalmente nel fegato, colecisti, milza, reni, vescica e, in misura minore, nella tiroide e pancreas ed ipofisi. Il fegato la milza ed i reni sono gli organi che si presentano più evidenti nelle immagini scintigrafiche.

Il radiofarmaco viene eliminato immodificato per la maggior parte con le urine (85% della dose a 24 ore); una piccola quota (2-10%) escreta con la bile si ritrova in fase tardiva a livello intestinale.

Per l'esame non è necessario il digiuno né l'interruzione di trattamenti farmacologici tranne le preparazioni contenenti octreotide che devono essere sospesi da almeno 72 ore. E' consigliabile idratare il paziente durante l'esame e far assumere un blando lassativo prima delle immagini tardive.

Lo studio scintigrafico viene generalmente effettuato a 4 e 24 ore dalla somministrazione endovenosa di 2 Mbq/Kg di octreotide (10 µg) marcato con ^{111}In in scansione whole body anteriore e posteriore e con acquisizioni statiche sui distretti cervicale e toracico (10-15 minuti per proiezione). Nell'80-90% dei casi di studio scintigrafico positivo, questo è evidente già a 4 ore. Immagini registrate in fase tardiva (fino a 48 ore) sono a volte necessarie per visualizzare siti tumorali a bassa attività. Nei pazienti pediatrici l'esperienza è molto limitata. Lo studio SPECT del collo, torace e addome superiore è spesso utile in quanto consente di identificare nuovi siti tumorali e/ o di caratterizzare meglio la sede e l'estensione di lesioni già evidenti nelle immagini planari.

Per quanto riguarda l'identificazione di lesioni primitive o metastatiche da carcinoma midollare della tiroide con octreotide marcato, sono riportati in letteratura valori di sensibilità, oscillanti tra il 60 ed il 70% sebbene lavori più recenti indichino sensibilità maggiori. Falsi negativi sono riportati per lesioni di piccole dimensioni (1 cm. o meno), per localizzazioni epatiche e tiroidee e per lesioni sdifferenziate con ridotto numero di recettori per la somatostatina [24].

Pertanto la scintigrafia con ^{111}In-octreotide trova indicazione quale tecnica complementare per la ricerca di recidive o metastasi di carcinoma midollare, in particolare per l'identificazione dei pazienti che possono trarre beneficio dal trattamento medico con analoghi della somatostatina e della terapia radiometabolica con ^{90}Y-Dotatoc[25].

4. ^{131}I e ^{123}I MIBG: La meta-iodo-benzil guanidina (MIBG) è un analogo strutturale della noradrenalina senza effetto farmacologico che si accumula nei tumori di derivazione neuroectodermica, compreso il carcinoma midollare della tiroide. Il radiocomposto ^{131}I o ^{123}I MIBG è stato estesamente impiegato nella ricerca di recidive o metastasi di carcinoma midollare. Pur possedendo un'elevata specificità, questo radiofarmaco non viene utilizzato come radiofarmaco di prima scelta in relazione alla bassa sensibilità riscontrata in letteratura (30-35%) nonostante l'uso della forma marcata con ^{123}I.

Pertanto è suggerito l'impiego di ^{123}I MIBG per selezionare pazienti con recidiva o metastasi di carcinoma midollare già documentate con altre tecniche ma potenzialmente suscettibili di trattamento radiometabolico con ^{131}I MIBG. Inoltre è stata documentata l'utilità della scintigrafia con ^{123}I MIBG nella stadiazione di pazienti con MEN 2 [26].

Bibliografia

1.Meller J, Becker W.The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002 Aug;29 Suppl 2:S492-6. Epub 2002 Jun 13

2. Thompson GB, Hay ID.Current strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma. World J Surg. 2004 Dec;28(12):1187-98. Epub 2004 Nov4

3. Schluter B, Bohuslaviski KH, Beyer W et al. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. J Nucl Med 2001;**42**(1):71–78.

4. Hurley JR. Management of thyroid cancer: radioiodine ablation, “stunning,” and treatment of thyroglobulin-positive, (131)I scan-negative patients. Endocr Pract. 2000 Sep-Oct;6(5):401-6. Review.

5. Cohen JB, Kalinyak JE, McDougall IR. Clinical implications of the differences between diagnostic 123I and post-therapy 131I scans. Nucl Med Commun. 2004 Feb;25(2):129-34

6. Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. J Nucl Med. 1998 Sep;39(9):1531-6

7. Wu HS, Huang WS, Liu YC, Yen RF, Shen YY, Kao CH. Comparison of FDG-PET and technetium-99m MIBI SPECT to detect metastatic cervical lymph nodes in well-differentiated thyroid carcinoma with elevated serum HTG but negative I-131 whole body scan. Anticancer Res. 2003 Sep-Oct;23(5b):4235-8.

8. Bodei L, Handkiewicz-Junak D, Grana C, Mazzetta C, Rocca P, Bartolomei M, Lopera Sierra M, Cremonesi M, Chinol M, Macke HR, Paganelli G. Receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas. Cancer Biother Radiopharm. 2004 Feb;19(1):65-71.

APPLICAZIONI DELLA MEDICINA NUCLEARE NELL’IPERPARATIROIDISMO IN ETA’ PEDIATRICA

Attualmente non esiste un radiofarmaco specifico capace di concentrarsi selettivamente nelle ghiandole paratiroidee, contigue ad altre strutture metabolicamente attive come la ghiandola tiroidea che ne rende difficile la visualizzazione scintigrafica. Le prime strategie messe a punto per aggirare questo problema comprendevano l’utilizzo di due diversi radiofarmaci con pattern cinetici di captazione differenziati nella tiroide e nelle paratiroidi. La prima di queste tecniche sfruttava la sottrazione delle immagini ottenute utilizzando ^{75}Se-metionina e ^{131}I. La ^{75}Se-metionina si concentra attivamente sia nella tiroide che nelle paratiroidi. Lo ^{131}I-ioduro somministrato simultaneamente o successivamente al primo tracciante si localizza esclusivamente nella tiroide. Dopo l’applicazione di un fattore di “normalizzazione”, all’immagine della tiroide ottenuta con lo ^{131}I viene sottratta l’immagine di sommazione ottenuta con la ^{75}Se-metionina rendendo visibili in questo modo le aree di concentrazione di radioattività riferibili al tessuto paratiroideo iperfunzionante. Questa tecnica è stata messa in discussione e quindi abbandonata a causa dei limiti dosimetrici legati ai radionuclidi utilizzati.

La tecnica di sottrazione d’immagini è stata successivamente migliorata da Ferlin et al. , sostituendo la ^{75}Se-metionina con il ^{201}Tl-cloruro e lo ^{131}I con il $^{99m}TcO_4^-$. Sebbene ^{201}Tl e ^{99m}Tc siano radionuclidi più maneggevoli dei precedenti per l’imaging con gamma-camera, la tecnica proposta non aveva ancora le caratteristiche ottimali per ottenere immagini scintigrafiche qualitativamente soddisfacenti delle ghiandole paratiroidee. Inoltre, con questa tecnica, si aveva una elevata esposizione del paziente alle radiazioni derivanti dal decadimento per cattura elettronica caratteristico del ^{201}Tl.

^{99m}Tc-Sestamibi: Dopo l’esperienza iniziale con il ^{99m}Tc-Sestamibi per lo studio della perfusione miocardica, Coakley et al. hanno osservato incidentalmente che questo tracciante presentava una significativa captazione e ritenzione in ghiandole paratiroidee iperfunzionanti di pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo (PHPT). L’utilizzo della scintigrafia con ^{99m}Tc-Sestamibi per la localizzazione di ghiandole paratiroidee anomale è stato successivamente confermato da numerosi report,,,, e questa tecnica di imaging per le paratiroidi, è stata riconosciuta in tutto il mondo.

La concentrazione del ^{99m}Tc-Sestamibi a livello delle paratiroidi è funzione della loro attività metabolica e l’accumulo avviene specificamente nei mitocondri. I fattori che influenzano l’accumulo e la ritenzione del radiofarmaco nelle ghiandole paratiroidee iperplastiche o adenomatose sono legati essenzialmente al flusso sanguigno, alle dimensioni della/e ghiandole ed all’attività metabolica dei mitocondri. Come altri radiofarmaci utilizzati per l’imaging scintigrafico (ad esempio il ^{201}Tl), il ^{99m}Tc-Sestamibi si concentra sia nel tessuto tiroideo che in quello paratiroideo nell’arco di pochi minuti dopo la somministrazione per via endovenosa. Tuttavia, ciò che rende questo tracciante particolarmente utile per l’imaging delle paratiroidi è il suo “washout rate”

differenziale tra i due tessuti, più rapido nella tiroide rispetto alle paratiroidi. Questa diversa cinetica dipende verosimilmente dalla down-regulation del sistema delle P-glicoproteine (normalmente funzionanti come molecole di trasporto per l'efflusso di svariati substrati, incluso il ^{99m}Tc-Sestamibi) nel tessuto paratiroideo.

La scintigrafia con ^{99m}Tc-Sestamibi può accuratamente localizzare adenomi paratiroidei nel 85%-95% dei pazienti con PHPT. L'uso della tecnica tomografica SPECT migliora considerevolmente la localizzazione di particolari siti ectopici altrimenti difficili da esplorare, come lo spazio retroesofageo o il mediastino·.

Esistono numerose evidenze in letteratura che confermano l'utilità della scintigrafia con ^{99m}Tc-Sestamibi per la localizzazione preoperatoria e per l'esecuzione di interventi di paratiroidectomia mini-invasiva (MIP) che prevedono l'esplorazione monolaterale del collo. Sono stati adottati diversi protocolli di imaging con ^{99m}Tc-Sestamibi basati sulla logistica dei vari centri e sulle rispettive esperienze.

Scintigrafia Dual-Phase a singolo tracciante.

Rappresenta la procedura di base di questa tecnica descritta per la prima volta da Taillefer et al.[8] , basata esclusivamente sul washout differenziale del ^{99m}Tc-Sestamibi da parte della tiroide e delle paratiroidi. Immagini planari del collo e del torace vengono acquisite a partire da 15 minuti e dopo 2-3 ore dalla somministrazione endovenosa del tracciante (approssimativamente 10 Mbq/Kg) (Fig. 9.7).

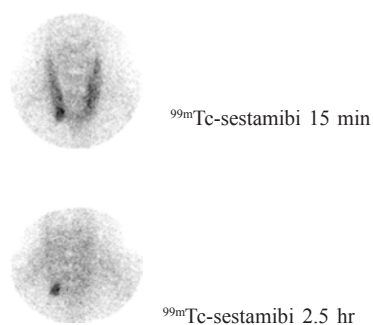



Figura 9.7. *Classica scintigrafia paratiroidea con ^{99m}Tc-sestamibi.. (Sopra) Immagine ottenuta dopo 15 minuti che dimostra la precoce captazione nella ghiandola tiroidea con una evidente areea di focale ipercaptazione al polo inferiore del lobo destro. (Sotto) L'acquisizione tardiva mostra il completo washout del ^{99m}Tc-sestamibi da parte della tiroide con un'area di ritenzione del tracciante al polo inferiore del lobo destro. L'intervento miniinvasivo radioguidato ha confermato la presenza di un adenoma paratiroideo.*

L'immagine è considerata positiva per la presenza di malattia paratiroidea quando viene evidenziata un'area di ipercaptazione del tracciante che persiste nelle immagini tardive. Questa tecnica a doppia fase con singolo tracciante è dotata di alta sensibilità e specificità, specialmente nei pazienti con PHPT.

Ci sono due potenziali difetti nella tecnica a singolo tracciante. In primo luogo la contestuale presenza di noduli solidi della tiroide può causare l'aspecifico iperaccumulo del ^{99m}Tc-Sestamibi in aree di parenchima tiroideo . Data la frequente associazione fra gozzo nodulare ed iperparatiroidismo (in più del 50% dei pazienti secondo un recente studio condotto in Italia), questa evenienza può generare risultati falsi-positivi[28]. A questo riguardo, una scansione tardiva ottenuta utilizzando ^{99m}Tc-pertecnetato o ^{123}I-ioduro in pazienti con una nota o sospetta patologia nodulare tiroidea può aiutare nell'interpretazione delle immagini [28]. Il secondo potenziale difetto della tecnica dual-phase con singolo tracciante è rappresentato dai falsi-negativi derivanti dalla scarsa ritenzione tardiva del radiofarmaco legata al rapido washout del ^{99m}Tc-Sestamibi, paragonabile a quello della tiroide, in alcuni tipi di adenomi paratiroidei·.

Scintigrafia di sottrazione con doppio tracciante.

Questa tecnica coniuga i vantaggi della tecnica *Dual-Phase* con quelle che prevedono la somministrazione di un secondo radiofarmaco ad esclusivo tropismo tiroideo e successiva sottrazione di immagini. Sono stati descritti diversi protocolli basati sui diversi tipi di radiofarmaci utilizzati e sulla sequenza della loro somministrazione.

Il primo di questi protocolli utilizza la tecnica di sottrazione con doppio tracciante ^{123}I/^{99m}Tc-Sestamibi. Al paziente vengono somministrati 0,14 MBq/Kg di ^{123}I-NaI 2-4 ore prima dell'iniezione di ^{99m}Tc-Sestamibi. Le acquisizioni vengono eseguite in due tempi oppure simultaneamente utilizzando due differenti finestre energetiche (140 KeV per ^{99m}Tc e 159 KeV per ^{123}I). L'immagine della tiroide ottenuta con il ^{123}I viene sottratta da quella ottenuta con ^{99m}Tc-Sestamibi che comprende tiroide e paratiroidi. L'uso routinario di questa tecnica è reso difficoltoso dagli alti costi e dalla scarsa disponibilità di ^{123}I. L'eccessiva durata delle acquisizioni richiesta per ottenere un conteggio statisticamente significativo per le dosi di ^{123}I utilizzate è un altro fattore limitante.

Un'altra tecnica utilizzata per l'imaging delle paratiroidi è la scintigrafia per sottrazione con doppio tracciante $^{99m}TcO_4^-$/^{99m}Tc-Sestamibi. Al paziente vengono somministrati 2,5 MBq/Kg di ^{99m}Tc-Pertecnetato e le immagini vengono acquisite circa 20 minuti dopo l'iniezione. Subito dopo il completamento dell'acquisizione con ^{99m}Tc-Pertecnetato al paziente immobile vengono somministrati 4 MBq/Kg di ^{99m}Tc-Sestamibi, quindi viene acquisito uno studio dinamico della durata di 20 mi-

nuti. Sebbene per questa metodica sia riportata in letteratura una sensibilità del 89% ed una specificità del 98%, sono presenti alcune limitazioni. La tecnica è ostacolata dall'alta percentuale di eventi radioattivi derivanti dalla captazione del ^{99m}Tc-Pertecnetato da parte della tiroide rispetto a quelli originanti dal ^{99m}Tc-Sestamibi. L'identificazione degli adenomi paratiroidei localizzati posteriormente al profilo della tiroide, soprattutto mediante immagini planari, può risultare difficoltosa.

Geatti et al. hanno modificato la tecnica riducendo la dose di ^{99m}Tc-Pertecnetato a 0,5 MBq/Kg ed aumentando quella di ^{99m}Tc-Sestamibi a 6-7 MBq/Kg. Adottando questo protocollo modificato è stata ottenuta una sensibilità del 95% in pazienti con PHPT, senza osservare alcun risultato falso-positivo dovuto alla presenza di gozzo nodulare tiroideo.

Per ottenere un rapido washout del ^{99m}Tc-Pertecnetato da parte del tessuto tiroideo può essere utilizzato perclorato di potassio (KclO) nel contesto di questo protocollo : vengono iniettati per via endovenosa 2 MBq/Kg di $^{99m}TcO_4^-$,dopo 20 minuti, subito prima di posizionare il paziente sotto la gamma-camera, vengono somministrati per via orale circa 10 mg/Kg di $KclO_4^-$. Viene quindi acquisita una scansione della tiroide della durata di 5 minuti. Successivamente vengono iniettati per via endovenosa 8 MBq/Kg di ^{99m}Tc-Sestamibi senza modificare la posizione del paziente e viene quindi acquisita una scansione dinamica del collo e del mediastino di 7 frames della durata di 5 minuti ciascuno. L'acquisizione dinamica viene esaminata in sequenza e viene selezionato il frame più soddisfacente fra quelli acquisiti, che, dopo una appropriata normalizzazione, viene utilizzato come scansione statica per la sottrazione dell'immagine ottenuta con ^{99m}Tc-pertecnetato. Selezionare il frame aiuta a ridurre gli artefatti legati al movimento del paziente. Applicando questo protocollo (che comprende anche una scansione ecotomografica ottenuta nella stessa sessione) ad un gruppo di 115 pazienti con PHPT dovuto ad adenoma paratiroideo solitario, Casara et al. hanno riportato una sensibilità del 94%, senza risultati falsi positivi (nonostante nel 29% dei casi fosse presente un concomitante gozzo nodulare).

La tecnica di sottrazione con doppio tracciante ^{99m}Tc-Sestamibi/$^{99m}TcO_4^-$ è un' ulteriore metodica che consente di migliorare l'interpretazione delle immagini ottenute in dual-phase con ^{99m}Tc-Sestamibi. Il radiofarmaco utilizzato per visualizzare la tiroide, il ^{99m}Tc-pertecnetato, viene somministrato dopo aver ultimato l'acquisizione tardiva (2-3 ore) del ^{99m}Tc-Sestamibi. L'immagine che si ottiene dopo 20 minuti combina la captazione del ^{99m}Tc-pertecnetato con l'attività residua del ^{99m}Tc-Sestamibi. Da questa immagine viene poi sottratta quella ottenuta con ^{99m}Tc-Sestamibi a 2-3 ore dalla somministrazione, ottenendo in tal modo un'immagine "pura" con ^{99m}Tc-pertecnetato della ghiandola tiroidea, il profilo della

^{99m}Tc-sestamibi 15 min

^{99m}Tc-sestamibi 2.5 hr

$^{99m}TcO_4^-$ sottratto dal ^{99m}Tc-sestamibi 2.5 hr

^{99m}Tc-sestamibi 2.5 hr con profilo ottenuto con $^{99m}TcO_4^-$

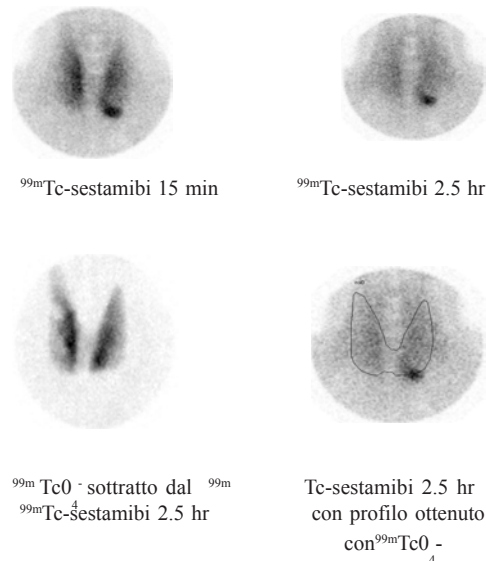



Figura 10.7. *Scintigrafia dual-phase delle paratiroidi con ^{99m}Tc-Sestamibi. (Alto a sinistra) Immagine dopo 15 minuti che mostra la fisiologica captazione precoce del tracciante nella tiroide con un'area di focale ipercaptazione al polo inferiore sinistro. (Alto a destra). Acquisizione tardiva con ^{99m}Tc-Sestamibi che mostra attività residua tiroidea con un'area di ritenzione di ^{99m}Tc-Sestamibi al polo inferiore sinistro. Il secondo tracciante (99mTc - pertecnetato) è stato somministrato dopo l'acquisizione della scansione tardiva con ^{99m}Tc-Sestamibi. (Basso a sinistra) Immagine ottenuta sottraendo la scansione tardiva con ^{99m}Tc-Sestamibi dalla scansione ottenuta dopo la somministrazione di ^{99m}Tc-pertecnetato per ottenere il profilo della tiroide (captazione "pura" di ^{99m}Tc-pertecnetato) che viene poi sovraimpresso sull'immagine tardiva ottenuta con ^{99m}Tc-Sestamibi (Basso a destra) per ottenere una migliore localizzazione anatomica dell'adenoma paratiroideo (confermato dall'intervento miniinvasivo).*

quale aiuterà ad interpretare l'esame (Fig. 10.7).

I fattori che influenzano la visualizzazione scintigrafica con ^{99m}Tc-Sestamibi delle ghiandole paratiroidi includono la perfusione regionale, le dimensioni e l'attività funzionale della ghiandola, la fase del ciclo cellulare e la prevalenza di cellule ossifile ricche di mitocondri. Ghiandole paratiroidee iperfunzionanti anche di piccole dimensioni (100 mg di tessuto) possono essere individuate con l'applicazione di protocolli e tecniche di acquisizione appropriati[36,...] . L'uso di un collimatore pin-hole sul collo aumenta la risoluzione dell'immagine. Il torace viene valutato in maniera più dettagliata con un collimatore a fori paralleli sia in acquisizioni planari che

in modalità SPECT che fornisce informazioni anche sulla profondità della lesione e sui rapporti anatomici con altre strutture.

La tecnica SPECT è molto utile nella valutazione del mediastino per la ricerca di possibili localizzazioni ectopiche del tessuto paratiroideo, specialmente per guidare il chirurgo nella pianificazione dell'intervento chirurgico. Poiché la visualizzazione degli adenomi paratiroidei ectopici non è di solito ostacolata dalla vicinanza alla tiroide, la SPECT può essere facilmente eseguita, con soddisfacente statistica di conteggio, relativamente presto dopo l'iniezione di ^{99m}Tc-Sestamibi (es. dopo 30-40 minuti, immediatamente dopo l'acquisizione delle immagini planari di collo e torace). Sebbene sia riportato solo un miglioramento marginale nel tasso di localizzazione di adenomi paratiroidei con tecnica SPECT, (tanto che i costi aggiuntivi del suo uso routinario non sono sempre giustificati), molti autori sono favorevoli ad un uso più ampio di questa metodica, soprattutto nei pazienti con iperparatiroidismo recidivante dopo un primo intervento chirurgico[38].

LOCALIZZAZIONE INTRAOPERATORIA DELLE PARATIROIDI

La chirurgia radioguidata minimamente invasiva per il PHPT può essere applicata solo quando la scintigrafia preoperatoria identifica un'area di ipercaptazione del radiofarmaco riferibile ad un adenoma paratiroideo singolo.

Tempistica in chirurgia radioguidata: Il ^{99m}Tc-sestamibi è l'unico radiofarmaco attualmente utilizzato per identificare gli adenomi paratiroidei pre- o intraoperatoriamente. Il successo della chirurgia radioguidata dipende dalla cinetica differenziale del ^{99m}Tc-sestamibi nella tiroide e nelle ghiandole paratiroidee. La localizzazione radioguidata intraoperatoria di un adenoma paratiroideo è molto più efficace se effettuata entro 2-3 ore dall'iniezione del tracciante. Per ottimizzare il rapporto di conteggio radioattivo tra paratiroide e tiroide (rapporto target/background) e per migliorare le prestazioni del rilevatore portatile di raggi gamma (ã-probe) sono stati messi a punto differenti protocolli operativi.

Norman e Cheda eseguono la scintigrafia paratiroidea il giorno stesso dell'intervento chirurgico. Al paziente viene somministrata una dose piena di ^{99m}Tc-sestamibi (10.5 MBq/Kg) e viene acquisita una scansione secondo il protocollo dual-phase a 20 minuti ed a 2 ore dall'iniezione. L'intervento inizia circa 2,5-3 ore dopo l'iniezione del radiofarmaco. Questo protocollo offre il vantaggio di avere una scintigrafia paratiroidea contestualmente il giorno stesso l'intervento di chirurgia radioguidata ,. Ciò implica, tuttavia, che l'adenoma paratiroideo debba essere già stato identificato con una precedente scintigrafia paratiroidea o con altre tecniche di imaging.

Casara et al., e Rubello et al. eseguono la chirurgia radioguidata usando un protocollo a giorni separati. La scintigrafia delle paratiroidi con ^{99m}Tc-sestamibi viene eseguita alcuni giorni prima dell'intervento generalmente secondo un protocollo di sottrazione con doppio tracciante. Una bassa dose di ^{99m}Tc-sestamibi (0,5 MBq/Kg) viene iniettata immediatamente prima dell'inizio dell'intervento chirurgico. Il dosaggio intraoperatorio dei livelli circolanti di PTH viene utilizzato per avere la conferma immediata della completa asportazione del tessuto paratiroideo iperfunzionante. Questo protocollo con ^{99m}Tc-sestamibi a bassa dose offre il vantaggio di minimizzare l'esposizione del chirurgo e dell'equipe chirurgica ed aumenta la probabilità di individuare lesioni paratiroidee con un rapido washout del ^{99m}Tc-sestamibi ,.

Questo protocollo è risultato particolarmente utile in pazienti con un concomitante gozzo nodulare,, sebbene questi pazienti non siano candidati ottimali per la chirurgia radioguidata minimamente invasiva delle paratiroidi a causa della elevata frequenza con cui si presentano aree di ipercaptazione di pertinenza tiroidea che mimano il comportamento di adenomi paratiroidei.

Bozkurt et al. hanno messo a punto un protocollo personalizzato per ogni paziente ottimizzando la tempistica dell'intervento chirurgico al fine di migliorare l'identificazione e la localizzazione degli adenomi paratiroidei in sede intraoperatoria. Dall'analisi

semiquantitaviva della scintigrafia dual-phase con ^{99m}Tc-sestamibi (7-10 Mbq/Kg), vengono generate curve attività/tempo sia per le paratiroidi che per la tiroide. Il tempo ottimale per eseguire l'intervento viene determinato valutando a che distanza di tempo dall'iniezione si ottiene il valore massimo del rapporto target/background. Il giorno dell'intervento il paziente riceve la stessa dose di ^{99m}Tc-sestamibi e l'intervento viene programmato in base all'analisi eseguita il giorno precedente.

Alcuni gruppi operativi utilizzano un protocollo modificato a giorni separati iniettando una dose più alta di ^{99m}Tc-sestamibi immediatamente prima dell'intervento chirurgico (circa 5 MBq/Kg) per ottenere un più elevato rapporto target/background, che è particolarmente utile per identificare adenomi paratiroidei ectopici.

TECNICA OPERATORIA

Sulla base dello specifico protocollo adottato l'intervento viene eseguito 30 min-3 ore dopo l'iniezione di ^{99m}Tc-sestamibi. Dopo l'induzione dell'anestesia (locale, generale o regionale) viene ricercato il punto sulla cute in cui è massimo il conteggio radioattivo mediante ã-probe e in questo punto viene praticata la micro-incisione per l'accesso chirurgico (max 1-2 cm). Il ã-probe viene quindi inserito all'interno dell'incisione, direttamente al di sopra della presunta localizzazione dell'adenoma. Il segnale prodotto dalla sonda guida il chirurgo verso la regione del campo chirurgico con la più elevata radioattività. Un rapporto paratiroide/tiroide superiore ad 1.5 è altamente suggestivo per la presenza di un adenoma paratiroideo, mentre tipicamente il rapporto tra la paratiroide (target) e la radioattività aspecifica derivante dai tessuti circostanti (background) rientra in un range compreso fra 2.5 e 4.5. Dopo l'escissione della lesione paratiroidea, il conteggio ex-vivo dell'adenoma è solitamente 20-50% più alto del conteggio della tiroide. Il campo chirurgico viene esaminato nuovamente per assicurare la completa rimozione del tessuto paratiroideo adenomatoso, stabilendo un nuovo valore di conteggio del background. Un rapporto di conteggio fra lesione ex-vivo e background residuo superiore ad 1.2 è un altro criterio utilizzato per confermare la completa asportazione dell'adenoma. La "normalizzazione" dei conteggi radioattivi in tutti i quattro quadranti del campo chirurgico alla fine dell'intervento conferma la completezza della rimozione del tessuto paratiroideo iperfunzionante.

L'uso del ã-probe permette al chirurgo di eseguire l'intervento chirurgico tramite una minima incisione con un notevole miglioramento del risultato estetico. La tecnica può essere anche eseguita sotto anestesia locale. Il tempo operatorio è ridotto ed il paziente può essere dimesso dal reparto in tempi brevi. Come per altre procedure di chirurgia radioguidata (es. biopsia del linfonodo sentinella) un buon risultato clinico richiede una ottimale coordinazione tra medico nucleare, chirurgo ed anatomopatologo.

Bibliografia

9. Giordano A, Rubello D, Casara D. New trends in parathyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:1409-1420.

10. Hetrakul N, Civelek AC, Stag CA, Udelsman R. In vitro accumulation of technetium-99m sestamibi in human parathyroid mitochondria. *Surgery.* 2001; 130:1011-1018.

11. Yamaguchi S, Yachiku S, Hashimoto H. Relation between tecnetium 99m methoxyisobutylisonitrile accumulation and multidrug resistance protein in the parathyroid glands. World J Surg 2002; 26:29-34

12. Casara D, Rubello D, Saladini G, Piotto A, Toniato A, Pelizzo MR. Imaging procedures in the evaluation of hyperparathyroidism: the role of scintigraphy with 99mTc-MIBI [in Italian]. In: Rovelli E, Samori G, eds. *Primary and Secondary Hyperparathyroidism* [in Italian]. Milan, Italy: Wichtig Editore; 1992:133-136.

13. Rubello D, Casara D, Giannini S, et al. Importance of radio-guided minimally invasive parathyroidectomy using hand-held gamma probe and low ^{99m}Tc-MIBI dose: technical considerations and long-term clinical results. *Q J Nucl Med.* 2003;47:224-232.

14. Casara D, Rubello D, Cauzzo C, Pelizzo MR. ^{99m}Tc-MIBI radio-guided minimally invasive parathyroidectomy: experience with patients with normal thyroids and nodular goiters. *Thyroid.* 2002;12:53-61.

15.Rubello D, Casara D, Pelizzo MR. Symposium on parathyroid localization: optimization of peroperative procedures. *Nucl Med Commun.* 2003;24:133-140.

16. Casara D, Rubello D, Pelizzo MR, Shapiro B. Clinical role of ^{99m}TcO4/MIBI scan, ultrasound and intra-operative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28: 1351-1359.

17. Bozkurt FM, Ugur O, Hamaloglu E, Sayek I, Gulec AS. Patient specific gamma-probe guided parathyroidectomy: preoperative determination of optimal surgical timing. *Am Surg.* 2003;69:720-725.

RUOLO DELLA TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è una metodica di imaging funzionale quantitativa che consente di misurare "in vivo", tutta una serie di parametri tessuto-specifici, quali metabolismo, flusso ematico, densità recettoriale, proliferazione cellulare, captazione di genti terapeutici, ecc.. Dal momento che le modificazioni funzionali anticipano quelle morfologiche, il vantaggio della PET è soprattutto quello di effettuare una accurata stadiazione delle neoplasie e di monitorarne precocemente la risposta al trattamento.

Radiofarmaci PET: Una grande varietà di radiofarmaci sono potenzialmente disponibili. Il [^{18}F]Fluoro-deossi-glucosio (FDG) è attualmente quello più utilizzato in oncologia grazie alla relativa facilità di sintesi, alla emivita fisica sufficientemente lunga del ^{18}F, ed alla generalmente elevata captazione cellulare del FDG da parte di molte neoplasie[1, 2]. Può essere prodotto, commercializzato e distribuito a strutture di medicina nucleare non munite di ciclotrone. Il FDG è un analogo del glucosio, che viene captato dalle cellule viventi attraverso la stessa fisiologica via metabolica del glucosio. Il razionale del suo uso come indicatore oncologico risiede nella esaltata attività glicolitica che caratterizza le cellule neoplastiche. Il FDG viene intrappolato all'interno delle cellule tumorali a causa del loro alto metabolismo glucidico ed eliminato dall'organismo attraverso il sistema renale, incapace di riassorbire il tracciante. Consentendo di valutare il metabolismo glucidico delle cellule neoplastiche, è chiaro come possa essere utile, oltre che per la diagnosi e la stadiazione delle neoplasie, anche nella valutazione della risposta al trattamento. Come per qualsiasi altro radiofarmaco esistono tuttavia delle limitazioni. La più rilevante consiste nel fatto che non tutte le neoplasie sono avide di FDG, in particolare le neoplasie con aree cistiche o mucinose, oppure altamente differenziate. Si tratta, inoltre, di un radiofarmaco piuttosto aspecifico, ovvero la presenza di un'area di ipercaptazione del FDG può non essere necessariamente legata alla presenza di una neoplasia, ma anche, ad esempio, a tessuto flogistico. L'utilizzo combinato delle informazioni PET e TC, in particolare mediante acquisizioni con apparecchiature ibride PET-TC di nuova generazione, può migliorare la specificità della FDG PET in molte situazioni.

Altri tipi di radiofarmaci che possono essere impiegati sono quelli del metabolismo proteico, quali aminoacici radiomarcati. Due tra i più studiati in oncologia sono la [^{11}C]colina[3] e la [^{11}C]metionina[4]. La loro sintesi relativamente facile consente di produrre grandi quantità di radiofarmaco nei centri PET muniti di ciclotrone. Le limitazioni al loro impiego sono dovute essenzialmente alla emivita breve del ^{11}C che necessita la presenza di un ciclotrone in situ. Promettente è la prospettiva di ottenere la sintesi e distribuzione di queste stesse molecole marcate con ^{18}F. Una delle caratteristiche associate alle neoplasie è data dalla crescita incontrolata delle cellule tumorali. L'imaging non invasivo della proliferazione cellulare si è focalizzato sull'uso di nucleosidi radiomarcati, in particolare la timidina ed i suoi analoghi[5].

Nonostante ne siano noti i limiti, l'imaging con FDG è quello che attualmente viene impiegato diffusamente nella pratica clinica e di cui si conoscono meglio i criteri di valutazione quantitativa importanti in fase iniziale (diagnosi/stadiazione) e per la risposta al trattamento. Lo "standardized uptake value" (SUV) è un parametro adimensionale con il quale si cercano di individuare le lesioni maligne, questo valore non esprime altro che il rapporto fra la quantità di FDG accumulata in una certa lesione e quella che sarebbe ipoteticamente presente in una regione di ugual volume se il tracciante fosse distribuito omogeneamente in tutto il corpo. Pertanto, un valore di SUV superiore a 1 indica accumulo preferenziale in quella determinata lesione, mentre un valore inferiore a 1 indica, al contrario, ridotto accumulo rispetto a quello che potremmo considerare una concentrazione radioattiva di fondo. Il valore del SUV è facilmente confrontabile tra i diversi cen-

tri, e può costituire una base di monitoraggio nel tempo relativamente a una determinata lesione tumorale nel singolo paziente. Ad esempio, la organizzazione europea per la ricerca e cura del cancro (EORTC) raccomanda l'utilizzo del SUV per stimare la completezza o meno di risposta al trattamento della patologia neoplastica in esame[6].

Per quanto riguarda il calcolo del SUV in ambito pediatrico, questo approccio cambia in relazione alle modificazioni corporee cui va incontro il bambino con lo sviluppo. In particolare, si ritiene più appropriato utilizzare un calcolo per il SUV che faccia riferimento alla superficie corporea (SUV_{BSA}) piuttosto che al peso corporeo[7].

La PET in pediatria. L'esperienza dell'utilizzo della PET nell'ambito delle patologie pediatriche è derivata essenzialmente da quella ottenuta nell'adulto. Per questo motivo i dati attualmente disponibili in letteratura che riguardano l'impiego della PET in pediatria sono limitati, soprattutto perché molte delle patologie studiate nell'adulto sono piuttosto rare nel bambino. Tuttavia la PET è una tecnica diagnostica il cui valore sta emergendo anche in ambito pediatrico. Il recente avvento della modalità di imaging PET/TC, mediante l'impiego di apparecchiature ibride, ha apportato un vantaggio ulteriore, consentendo la precisa localizzazione anatomica dell'informazione funzionale PET. Inoltre, questo tipo di approccio ha permesso di abbreviare i tempi di acquisizione, fattore di particolare importanza in campo pediatrico per migliorare la tolleranza del paziente[8, 9].

P*reparazione del paziente pediatrico e dosimetria.* Per quanto riguarda la preparazione, come per tutte le indagini di imaging pediatrico, è importante guadagnarsi la fiducia del bambino e cercare di calmare le sue paure per ottenere quella collaborazione sufficiente ad ottenere un'indagine tecnicamente valida. Quando questo non è possibile è necessario ricorrere alla sedazione che verrà effettuata dopo la somministrazione del FDG, poco prima dell'acquisizione dello studio, essenzialmente per abbreviare il più possibile i tempi della sedazione, ma, soltanto in caso di studi di metabolismo cerebrale, anche per evitare che la sedazione interferisca con la distribuzione del tracciante[10].

Per quanto riguarda l'aspetto dosimetrico le attività somministrate di FDG oscillano tra i 5-10MBq/Kg, con una attività minima di 37MBq[11]. L'organo bersaglio è la parete vescicole che riceve una dose assorbita di 1.03±2.10 mGy/MBq, e pertanto, è consigliabile idratare il bambino al fine di accelerare lo svuotamento vescicale. Date le basse attività utilizzate in pediatria e l'emivita breve del ^{18}F, la dose assorbita al corpo intero risulta comunque più bassa rispetto ad altre metodiche radiologiche o scintigrafiche[10].

Cause di falsi positivi con la FDG-PET. Le due più importanti cause di falsi positivi alla PET sono costituite dal possibile elevato accumulo fisiologico del FDG a livello timico[12] e dei nuclei di accrescimento osseo. Altri potenziali artefatti sono gli stessi che possiamo trovare nell'adulto e, facendo riferimento all'esplorazione di testa-collo, sono causati dalla abnorme captazione del FDG a livello dei muscoli del collo, del tessuto adiposo bruno, della tiroide o delle ghiandole salivari.

Linfomi . Costituiscono il 10-15% delle neoplasie maligne in pediatria; in particolare i linfomi non-Hodgkin, il linfoma linfoblastico ed a piccole cellule sono frequenti nell'adolescenza. Un picco di incidenza negli adolescenti è tipico anche della malattia di Hodgkin. In generale, nei linfomi è presente un interessamento linfonodale diffuso al momento della diagnosi. Il ruolo della PET è quello della stadiazione, della valutazione della risposta al trattamento, di indirizzare piani di trattamento di radioterapia, e del monitoraggio nel tempo della neoplasia. In particolare è stato dimostrato come la FDP-PET consenta un "upstaging" della malattia evidenziando lesioni che con altre tecniche non vengono evidenziate[13]. La captazione del FDG con la PET è maggiormente aumentata nei linfomi ad alto grado rispetto a quelli a basso grado[14]. Un altro dei vantaggi della PET è quello di valutare l'attività delle masse residue, in particolare, l'assenza di captazione da parte della massa residua al trattamento chemioterapico o radioterapico è altamente predittivo di remissione di malattia[15].

Neuroblastomi. Sono le più comuni neoplasie solide extracraniche nei bambini, in particolare di età compresa tra 2-3 anni. Per quanto la sede di origine sia quella surrenalica,

può originare anche a livello della catena simpatica paravertebrale e del plesso simpatico cervicale e presentarsi come una tumefazione del collo. Nella maggioraza dei casi la malattia è, comunque, diffusa al momento della diagnosi. I neuroblastomi sono neoplasie metabolicamente molto attive e quindi presentano in genere un'elevata captazione del FDG con la PET prima del trattamento chemioterapico o radiante[16]. Tuttavia, al momento si ritiene che la scintigrafia con meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG) sia superiore dal punto di vista diagnostico e soprattutto del restaging rispetto alla PET con FDG. In futuro è verosimile che potranno essere disponibili per l'uso clinico con la PET radiofarmaci analoghi delle catecolamine quali [^{11}C]idrossiefedrina e [^{11}C]epinefrina[17, 18], e soprattutto molecole marcate con ^{18}F, [^{18}F]fluorodopamina o [^{18}F]fluoro-3-iodobenzil-guanidina[19].

TUMORI DEI TESSUTI MOLLI

Il *rabdomiosarcoma* è la più comune neoplasia dei tessuti molli nel bambino tra i 3 e i 6 anni. Generalmente ha origine nei muscoli e la sede più tipica è la regione testa-collo. Non esistono attualmente molti dati in letteratura, in particolare la captazione di FDG di questo tumore è estremamente variabile ed il ruolo clinico della PET con FDG non è stato ancora del tutto definito[10, 20].

Carcinoma tiroideo. Il meccanismo alla base della scintigrafia tiroidea, è lo Na/I symporter (NIS), che è il responsabile della captazione di iodio. Questa funzione può comunque essere assente nella fase iniziale di diagnosi del tumore (tumore indifferenziato o anaplastico), come può venir meno durante il corso della malattia per una perdita di differenziazione. In questi casi possono essere utilizzati i traccianti di tessuto tumorale, come il FDG. La PET-FDG non ha tuttavia un ruolo nello studio del paziente con gozzo tiroideo in fase diagnostica iniziale, ma può essere utile per valutare la diffusione della malattia nel paziente con segni clinici di metastasi ed in presenza di qualunque massa tiroidea o locoregionale[21, 22].

La somministrazione di hrTSH prima dell'esecuzione della FDG-PET può migliorare la sensibilità della metodica aumentando l'attività metabolica delle cellule tumorali di neoplasie tiroidee che mantengono un buon grado di differenziazione, e, conseguentemente, la captazione del FDG[23].

Bibliografia

18. Biersack HJ, Bender H, Palmedo H. FDG-PET in monitoring therapy of breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31 Suppl 1:S112-7.

19. Spaepen K, Stroobants S, Verhoef G, Mortelmans L. Positron emission tomography with [(18)F]FDG for therapy response monitoring in lymphoma patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30 Suppl 1:S97-105.

20. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. 11C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. Eur Urol 2003; 44:32-8; discussion 38-9.

21. Mankoff DA, Shields AF, Krohn KA. PET imaging of cellular proliferation. Radiol Clin North Am 2005; 43:153-67.

22. Yeung HW, Sanches A, Squire OD, Macapinlac HA, Larson SM, Erdi YE. Standardized uptake value in pediatric patients: an investigation to determine the optimum measurement parameter. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29:61-6.

23. Kaste SC. Issues specific to implementing PET-CT for pediatric oncology: what we have learned along the way. Pediatr Radiol 2004; 34:205-13.

24. Borgwardt L, Larsen HJ, Pedersen K, Hojgaard L. Practical use and implementation of PET in children in a hospital PET centre. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30:1389-97.

LA CHIRURGIA RADIOGUIDATA nelle tumefazioni maligne del collo in età pediatrica: linfoscintigrafia per l'identificazione del linfonodo sentinella e ROLL (radio-localizzazione di lesioni occulte).

Il comportamento del chirurgo nei confronti dei linfonodi clinicamente indenni da metastasi (cNO) varia tra l'atteggiamento "aggressivo", orientato verso la linfoadenectomia profilattica o di principio e l'atteggiamento

"attendistico" (cosiddetta politica del "wait and see"), teso alla sorveglianza del paziente, riservando la linfoadenectomia all'eventuale comparsa di linfonodi patologici.

Entrambi i comportamenti trovano solidi supporti sia nella letteratura che nella pratica clinica. Numerosi studi prospettici hanno dimostrato che i risultati delle linfoadenectomie profilattiche e delle linfoadenectomie terapeutiche si equivalgono per molte neoplasie. Gli interventisti sostengono il vantaggio di praticare una chirurgia in un tempo unico, con il rispetto dei principi della chirurgia oncologica (exeresi in monoblocco) e con una maggiore tempestività. I sostenitori della politica di attesa sottolineano che in tal modo si evita un alto numero di linfoadenectomie inutili, con il relativo aggravio in termini di morbilità, mortalità e sequele postoperatorie, senza nulla togliere alla sopravvivenza a distanza.

Il problema è di fondamentale importanza se si considera che soltanto il 20-40 % dei pazienti affetti da melanoma pT2-T3 cNO, sottoposti a linfoadenectomia, presenta metastasi all'esame istopatologico[1]. Anche il cancro della mammella pTl-T2 cNO sviluppa metastasi linfonodali locoregionali in meno del 40% delle pazienti[2]. La linfoadenectomia come "overtreatment" è riportata in un elevato numero di casi (65-85%) nei T < 1 cm [3,4]. Peraltro, nonostante il supporto di metodiche di imaging morfologico come l'ecografia, la TC e la RM, o funzionale, anche sofisticate, come la SPECT e la PET, il problema della diagnosi clinica pretrattamento delle micrometastasi linfonodali è a tutt'oggi irrisolto.

La ricerca, l'exeresi e la diagnosi istopatologica del "linfonodo sentinella" nei linfonodi cNO è una metodologia che affronta questo problema diagnostico, consentendo opzioni terapeutiche, in alternativa ai due indirizzi attendistico ed interventistico sopra riferiti. Il "*linfonodo sentinella*" è il primo linfonodo che drena la neoplasia. Da questo, il drenaggio diffonde a cascata attraverso la catena linfoghiandolare di quella stazione. L'assenza di malattia nel "linfonodo sentinella" dovrebbe garantire la stessa condizione nei restanti linfonodi distrettuali[5].

La metodologia diagnostica del "linfonodo sentinella" è stata messa a punto da Morton nel 1994 per il melanoma della cute. Essa prevedeva l'iniezione di un colorante (vital blue) intorno al tumore primitivo, l'identificazione del primo linfonodo a cui afferiva il colorante, l'isolamento e l'exeresi con procedure minimamente invasive, e l'esame istologico.

Partendo dalla metodologia messa a punto da Morton, l'utilizzo della linfoscintigrafia ha consentito di ottimizzare la ricerca del "linfonodo sentinella" in fase intraoperatoria[6].

Bisogna peraltro sottolineare che, nel collo, il linfonodo che drena una determinata regione non corrisponde necessariamente a quello indicato dalle "mappe anatomiche" come il primo in ordine di localizzazione spaziale.

I pattern di drenaggio linfoscintigrafico discordano da quelli anatomici nel 30-60% dei casi[4,7]. Le metastasi linfonodali che saltano i linfonodi vicini al tumore primitivo e vanno a colonizzare linfonodi distanti dalla lesione ("skip metastases"), potrebbero essere dovute proprio alla elevata variabilità individuale dell'anatomia dei vasi linfatici del collo, dimostrabile con la linfoscintigrafia. In questo senso, la metodologia del "linfonodo sentinella" sembra in grado di fornire utili indicazioni sia per l'opzione terapeutica (linfoadenectomia o "wait and see"), sia per il tipo di chirurgia da effettuare (livelli dello svuotamento cervicale, svuotamento omolaterale o bilaterale, svuotamento controlaterale).

Radiofarmaci. Il radiofarmaco ideale per la ricerca radioguidata del "linfonodo sentinella" dovrebbe soddisfare le seguenti condizioni: a) visualizzazione scintigrafica delle vie linfatiche drenanti la lesione primitiva, b) accumulo selettivo nel primo linfonodo (o linfonodi) che riceve la linfa direttamente dal tumore.

I radiofarmaci comunemente utilizzati per la linfoscintigrafia sono rappresentati da particelle colloidali, che hanno dimensioni comprese tra 2,5 e

1,000 nm, marcate con ^{99m}Tc. La loro ritenzione a livello linfonodale è strettamente legata a processi di fagocitosi attiva da parte dei macrofagi che rivestono gli spazi sinusoidali [8]. La fagocitosi dei colloidi da parte dei macrofagi, mediata dall'attivazione di recettori specifici di membrana, dipende essenzialmente dalla loro carica negativa e da un preliminare processo di opsonizzazione ad opera di alcuni componenti del complemento (C3, C4b, C5) e di alcune a e P-globuline [9,10]. Tali proprietà sono possedute da preparazioni commerciali sia di tipo inorganico (^{198}Au-colloidale, ^{99m}Tc-solfuro colloidale), che biologico (nano o microcolloidi di albumina umana marcata con ^{99m}Tc).

Immessi nel torrente linfatico per via interstiziale, i colloidi radioattivi vengono drenati dal sito di iniezione con una velocità che è inversamente proporzionale alle dimensioni delle particelle che li costituiscono.

La distribuzione delle dimensioni delle particelle all'interno di ciascuna preparazione colloidale radioattiva è, in generale, di tipo dispersivo (non sempre secondo una curva gaussiana), intorno ai valori medi indicati dal produttore sulla confezione. Tale distribuzione è una determinante importante della cinetica di clearance del radiofarmaco attraverso il drenaggio linfatico.

La modalità e il tempo di visualizzazione del linfonodo sentinella variano a seconda del radiofarmaco usato. L'impiego di microcolloidi di piccolo diametro (< 50 nm) consente l'identificazione del linfonodo sentinella relativamente precoce e la visualizzazione scintigrafica dei distretti linfonodali posti a monte. Al contrario, i traccianti di diametro maggiore (>300 nm) si distribuiscono più lentamente all'interno dei vasi linfatici, e sono captati tardivamente e in maniera selettiva dal "linfonodo sentinella", che intrappola il radiofarmaco e ne ostacola la diffusione ai linfonodi successivi.

I radiocolloidi costituiti da particelle di dimensioni comprese tra 80 e 100 nm rappresentano il compromesso migliore tra le esigenze di un drenaggio linfatico rapido ed efficiente (compatibile con la visualizzazione scintigrafica rapida delle vie linfatiche) e la necessità di una adeguata ritenzione del radiofarmaco nel "linfonodo sentinella" (compatibile con la sua successiva identificazione intraoperatoria radioguidata) [11].

Due tipi di preparazioni radiocolloidali sono comunemente usati per la linfoscintigrafia associata alla chirurgia radioguidata per la ricerca del "linfonodo sentinella". Il ^{99m}Tc-solfuro colloidale è l'agente più largamente utilizzato negli Stati Uniti, sia non filtrato (particelle di dimensioni comprese tra 15 e 5.000 nm), che filtrato (particelle di dimensioni pari a 50-100 o 50-200 nm).

La maggior parte dei ricercatori europei utilizza i nanocolloidi di albumina umana marcata con ^{99m}Tc, con particelle di dimensioni comprese tra 4 e 100 nm (95% delle particelle < 80 nm). Al momento attuale questo radiofarmaco offre il range di grandezza migliore, avvicinandosi a quello ideale, e presenta caratteristiche ottimali di stabilità in vitro e in vivo.

Un ulteriore fattore per l'ottimizzazione della tecnica di ricerca radioguidata del "linfonodo sentinella" è rappresentato dalla quantità delle particelle iniettate (attività specifica della preparazione commerciale). Infatti, maggiore è il numero delle particelle che dalla sede di somministrazione arrivano al primo linfonodo drenante, più rapidamente i macrofagi vengono "saturati" e le particelle procedono a visualizzare i linfonodi successivi. In realtà solo una piccola frazione delle particelle costituenti una preparazione colloidale si lega al ^{99m}Tc durante le comuni procedure di marcatura. Nei nanocolloidi di albumina umana marcati con ^{99m}Tc, solo il 5% delle particelle è legato al pertecnetato. E' auspicabile, quindi, che in futuro la radiochimica migliori la tecnica di marcatura per incrementare questa frazione, in modo da ottenere formulazioni costituite dal minor numero di particelle, ma con una radioattività sufficientemente alta da consentire sia l'identificazione scintigrafica del "linfonodo sentinella", che la sua successiva localizzazione intraoperatoria radioguidata [12].

Metodologia dell'esame: La linfoscintigrafia ha lo scopo di studiare il drenaggio linfatico del tumore per determinare il distretto (o i distretti) linfonodale di competenza e nell'ambito di questo discriminare il "linfonodo sentinella".

L'iniezione del radiofarmaco può essere eseguita nel giorno precedente l'intervento chirurgico (15-18 ore prima), oppure il giorno stesso (5-6 ore prima dell' intervento). Questa seconda procedura è preferibile se si utilizzano colloidi di piccole dimensioni, aventi una cinetica di distribuzione più veloce.

La somministrazione del tracciante viene eseguita per via sottomucosa o sottodermica mediante l'inoculazione di piccole quantità di radiocolloidi (7-18 MBq in 0,2-0,4 ml) in più punti intorno alla lesione primitiva (2-4 iniezioni) od alla cicatrice chirurgica, in caso di pregressa escissione bioptica [13]. Per i tumori del cavo orale, dopo l'iniezione del radiofarmaco, è consigliabile invitare il paziente a sciacquare la bocca per eliminare la radioattività residua.

Al fine di seguire costantemente la cinetica di distribuzione del radiofarmaco in funzione del tempo, le immagini scintigrafiche vengono acquisite in fase iniziale con modalità dinamica (1 frame al minuto per 30 minuti, con matrice 64x64 pixels), ed in fase tardiva con proiezioni statiche (anteriore, laterale ed eventualmente oblique, con una statistica di conteggio pari a 400-500.000 e matrice 128x128 pixels.

Le immagini vengono acquisite mediante gammacamera munita di collimatore ad alta risoluzione, settata sul fotopicco di emissione del ^{99m}Tc (140 KeV)

con un'ampiezza della finestra pari a ±10% [14].

Per ottenere la visualizzazione scintigrafica dell'intero sistema linfatico in una singola immagine, è preferibile l'uso di una gamma-camera a grande campo. Tuttavia, in alcuni casi una gamma-camera a piccolo campo può ottenere una più accurata localizzazione topografica del "linfonodo sentinella", potendo essere posizionata più vicina al distretto corporeo da esaminare.

E' consigliabile definire il profilo del corpo in corrispondenza del distretto esaminato per localizzare topograficamente le aree di iperaccumulo del tracciante. Tale profilo può essere facilmente ottenuto attraverso una scansione effettuata con un flusso di raggi γ da una sorgente planare di ^{57}Co (cosiddetto "flood"), o semplicemente muovendo una piccola sorgente radioattiva lungo il contorno del corpo durante l'acquisizione delle immagini scintigrafiche.

Una fase integrale e finale della linfoscintigrafia è quella di localizzare l'esatta proiezione cutanea del "linfonodo sentinella", utilizzando una penna radioattiva in corrispondenza delle aree di maggiore iperaccumulo.

Un conteggio radioattivo esterno con un rapporto target/background > 2 (tipicamente da 3 a 10) identifica il "linfonodo o i linfonodi sentinella". In questa fase il paziente dovrebbe trovarsi approssimativamente nella stessa posizione dell'intervento chirurgico. L'intera procedura assume fondamentale importanza in quanto fornisce al chirurgo le coordinate topografiche del "linfonodo sentinella", riducendo i tempi dell'identificazione chirurgica e limitando al minimo l'estensione dell'incisione.

La ricerca intraoperatoria del "linfonodo sentinella" con una sonda portatile per chirurgia radioguidata (γ-probe) si basa sulla rilevazione di un'area di iperaccumulo della radioattività nella regione di interesse (campo chirurgico aperto). Il "linfonodo sentinella", essendo il più radioattivo (in quanto concentra in maniera selettiva i colloidi radiomarcati iniettati per via interstiziale) viene identificato confrontando la misura della radioattività (numero di conteggi al secondo) proveniente da un'area "calda" (corrispondente al linfonodo sentinella) e la radioattività di fondo, definita come la media dei conteggi provenienti dai linfonodi non-sentinella circostanti.

Il rapporto tra i conteggi provenienti dal "linfonodo sentinella" e quelli relativi ad una regione di fondo è variamente compreso tra 10 e 100. Tale variabilità dipende da diversi fattori quali la dose iniettata, il tipo di radiocolloide utilizzato, l'intervallo di tempo intercorso tra l'iniezione del tracciante e l'intervento chirurgico e il tipo di γ-probe usato.

Asportato il "linfonodo sentinella", un'ulteriore verifica dovrebbe essere effettuata nell'ambito del campo operatorio per confermare la scomparsa dell'area "calda" mediante la riduzione del valore dei conteggi nella regione d'interesse rispetto a quelli del fondo. L'analisi istopatologica viene effettuata sul linfonodo con il conteggio maggiore, e sui linfonodi con radioattività pari almeno al 20% del valore del linfonodo più "caldo".

Al momento attuale non esistono in letteratura dati significativi riguardanti i valori di sensibilità della linfoscintigrafia nell'identificare il "linfonodo sentinella" nei tumori testa-collo. Per quanto riguarda l'applicazione della tecnica nel melanoma e nel carcinoma della mammella, casistiche controllate riportano valori di sensibilità pari a circa il 97-98% [15]. L'identificazione del "linfonodo sentinella" mediante il solo uso di coloranti vitali (Patent blue) ha un valore di sensibilità più basso (75-80%); mentre tale valore sale al 99-100% se utilizzati in associazione alle procedure medico-nucleari. Questa combinazione determina un sensibile incremento dell'accuratezza della metodica nei casi di "linfonodi sentinella" diffusamente metastatici con minore capacità di trattenere il radiocolloide.

La ROLL nelle lesioni linfonodali del collo. La medicina nucleare consente mediante la somministrazione sotto guida ecografia di una piccola quantità di radiocolloidi (7-18 MBq in 0,1 ml) la localizzazione in sede operatoria mediante sonda gamma di piccole lesioni neoplastiche o metastasi linfonodali del collo (diametro < 1 cm).

Tale applicazione, ormai consolidata in alcune patologie neoplastiche quali il carcinoma della mammella e del polmone [17,18], può trovare impiego anche in campo pediatrico nella identificazione di recidive o metastasi linfonodali del collo in caso di carcinomi differenziati della tiroide e di carcinomi midollari, o in caso di lesioni linfonodali citologicamente sospette, mediante approccio chirurgico mini-invasivo.

Radioprotezione. L'utilizzo di sostanze radioattive, previsto dai protocolli medico-nucleari di ricerca radioguidata del linfonodo sentinella, deve essere "giustificato" da un effettivo beneficio per i pazienti senza eccessivo rischio di esposizione per il personale ospedaliere non medico-nucleare coinvolto nella procedura (chirurghi, infermieri di sala operatoria, anatomopatologi). Recenti studi [16] hanno dimostrato che questi protocolli sono sicuri in termini radioprotezionistici sia per i bassi livelli di radioattività somministrata che per le ottimali caratteristiche fisiche del ^{99m}Tc (breve emivita, esclusiva emissione di raggi , etc.). Bisogna peraltro sottolineare

che le zone corporee del paziente che ricevono le quantità maggiore di radioattività (la sede di iniezione ed il "linfonodo sentinella") vengono asportate durante l'intervento chirurgico.

Per quanto riguarda il personale sanitario non medico-nucleare coinvolto nella procedura, le dosi cumulative al corpo del chirurgo (la persona con l'esposizione più alta) per 100 interventi chirurgici di "biopsia radioguidata del linfonodo sentinella", corrispondono a circa 1% (dose media assorbita) e al 10% (dose media efficace) dei limiti di dose annuale per la popolazione generale. Questo conferma che non è necessaria alcuna ulteriore misura radioprotezionistica e che è inappropriata la classificazione di "lavoratore esposto" del personale non medico-nucleare coinvolto in questa procedura.

Bibliografìa

25. Mariani G, Gipponi Marco, Moresco L, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in malignant cutaneous melanoma. J Nucl Med 2002; 43:811-827.

26. Boni G, Bellina CR, Grosso. Gamma probe-guided thoracoscopic surgery of small pulmonary nodules.Tumori. 2000 Jul-Aug;86(4):364-6.

PARTE II[a]

Patologia cervicale malformativa

Cisti e carcinoma del dotto tireoglosso

Cisti, sinus e fistole branchiali

Cisti dermoide ed epidermoidale

Fistola tracheo-esofagea isolata

Capitolo 8

Cisti e carcinoma del dotto tireoglosso

C.Spinelli, Al. Bertocchini, A. Berrettini, M. Dòmini

La cisti del dotto tireoglosso è la più frequente patologia malformativa del collo nei bambini. Essa rappresenta il 72% delle neoformazioni disontogeniche cervicali, e costituisce mediamente, in casistiche chirurgiche pediatriche, il 16.9% delle tumefazioni nella regione anteriore del collo[1-3]. Interessa prevalentemente il sesso femminile, manifestandosi nella metà dei casi entro i cinque anni di vita[4].

PATOGENESI

La tiroide, durante il suo sviluppo, rimane collegata al pavimento del faringe mediante un canale molto stretto, il dotto tireoglosso che rappresenta il percorso dell'abbozzo tiroideo per giungere dalla sua posizione primitiva a quella definitiva pretracheale. Subito dopo la migrazione del dotto tireoglosso dal secondo e terzo arco branchiale si forma l'osso ioide. Il dotto tireoglosso, dal forame cieco, situato alla base della lingua, scende passando davanti all'osso ioide, dietro o all'interno di esso. A livello dell'osso ioide il dotto si divide in due porzioni, una craniale o dotto linguale ed una caudale o dotto tiroideo. In condizioni normali, già durante il quarto mese di gestazione, le due porzioni del dotto tireoglosso si riassorbono completamente.

Il dotto linguale se persiste, può dare sviluppo nella sua porzione più distale, a piccole ghiandole salivari. La parte caudale nel 75% dei casi può persistere sotto forma di lobo piramidale della tiroide [1].La discesa parziale del dotto predispone alla presenza di una tiroide linguale o di tiroide ectopica a sede mediana.

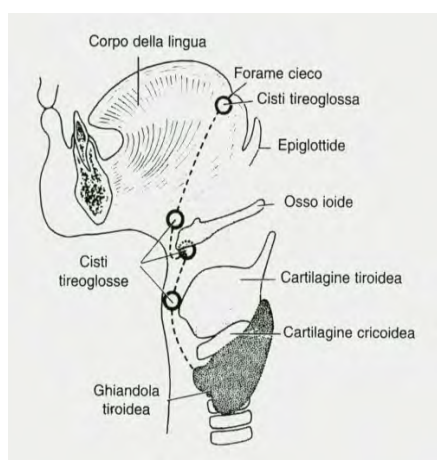
La patogenesi sembra essere correlata ad un difetto di riassorbimento, a qualsiasi livello del decorso, del dotto tireoglosso. Gli elementi cellulari residui assumerebbero capacità secretorie di tipo siero-mucoso, tali da favorire la formazione di una cisti [2]. La cisti è connessa intimamente con l'osso ioide e con il forame cieco tramite una struttura dottale. Il secreto drena solitamente nella regione del forame cieco. Se questo punto di drenaggio è ostruito, si avrà un accumulo di secrezioni,con aumento di volume della cisti. La fistola, complicanza relativamente poco frequente, è una conseguenza della flogosi con apertura esterna spontanea della cisti [1].

La cisti ed il dotto è rivestita da un epitelio squamoso stratificato, ciliato cuboidale o colonnare cilindrico, ricco di ghiandole

mucipare che secernono un liquido filante che costituisce il contenuto della cisti. In presenza di flogosi sovrapposta l'epitelio può diventare pavimentoso composto con presenza di infiltrati infiammatori. Nell' 1.6%-36%, secondo le varie casistiche, è possibile evidenziare istologicamente tessuto tiroideo ectopico [12].

Figura 1.8*. Immagine schematica raffigurante le possibili localizzazioni delle cisti del dotto tireoglosso.*

Figura 2.8*. Bambina di 12 anni con cisti del dotto tireoglosso.*

Figura 3.8*. Bambino di 7 anni con voluminosa cisti del dotto tireoglosso.*

SINTOMATOLOGIA E DIAGNOSI

Di solito le cisti del dotto tireoglosso sono tumefazioni asintomatiche [4].

Esse sono localizzate sulla linea mediana del collo e possono essere situate in qualsiasi punto del decorso del dotto tireoglosso, dalla base della lingua fino all'area soprasternale (fossetta del giugulo). Nei casi di localizzazione in corrispondenza della cartilagine tiroidea, a causa della forma a prua della stessa, la cisti può assumere una posizione non proprio mediana ma più laterale, specie se di grandi dimensioni [1,22] (fig. 1.8).

In rapporto all'osso ioide nel 65% esse sono poste inferiormente "cisti sottoioidee", nel 20% al di sopra "cisti sopraioidee", tra l'osso ioide ed il forame cieco; nel 15% sono intraioidee "cisti infraioidee" [1-11].La diagnosi viene posta in base alla caratteristica della massa che risulta prevalentemente rotondeggiante, a superficie liscia ed a margini regolari. La consistenza è teso-elastica o duro-elastica. Le dimensioni sono variabili da

Figura 4.8*.Cisti del dotto tireoglosso flogosata e fistolizzata.*

1 a 3 cm. di diametro.La cisti è solidale ai piani sottostanti; a causa del rapporto con il forame cieco e l'osso ioide risulta mobile con gli atti della deglutizione e con la protrusione della lingua. Questo ultimo aspetto clinico è particolarmente accentuato nelle cisti sopraioidee e infraioidee.

L'ecografia del collo consente di rilevare il contenuto solido o liquido della cisti; inoltre evidenzia la posizione e la morfologia della tiroide. La scintigrafia viene eseguita in presenza di una tumefazione non completamente cistica o quando non viene rilevata clinicamente o ecograficamente la ghiandola tiroidea. Nei casi di difficile diagnosi si può ricorrere all'impiego di TC e RM che hanno maggiori possibilità di studiare la parete, il contenuto e i rapporti anatomici.

L'esame citologico su agoaspirato può confermare il sospetto diagnostico di cisti del dotto tireoglosso [1,21,22].

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Le cisti del dotto tireoglosso sovraioidee, anche se rare, vanno differenziate con le adenopatie sottomentoniere o con le cisti dermoidi della linea mediana, queste ultime non mostrano mobilità con la protrusione della lingua.

Le cisti del dotto tireoglosso sottoioidee devono essere distinte dalle cisti dermoidi sottoiodee e dalla patologia nodulare tiroidea mediana ectopica o del lobo piramidale o dell'istmo.Anche un aumento di volume del linfonodo Delfico, situato normalmente a livello della parte più craniale dell'istmo, per metastasi da carcinoma tiroideo, può simulare tale patologia.

Le cisti dermoidi pur essendo a contenuto solido possono porre difficoltà diagnostiche, risolvibili solo con l'intervento chirurgico o con l'esame istologico. [5,6,7,8,9,10,11]. L'esame citologico su agoaspirato risulta utile nella diagnosi differenziale con la patologia tiroidea. La tiroide ectopica, si manifesta in giovane età, la sede prevalentemente è mediana sottoiodea. Clinicamente essa si differenzia perché si presenta come un nodulo voluminoso di consistenza parenchimatosa ed a limiti ben definiti; si associa inoltre ad assenza della ghiandola tiroidea nella sede anatomica[1].

COMPLICANZE

Il quadro clinico subisce sostanziali modificazioni quando la cisti si complica. Le complicazioni possono essere le seguenti:

• *Suppurazione e fistolizzazione*: flogosi associata ad aumento di volume della cisti; limiti indistinti; arrossamento cutaneo sovrastante; dolore ed eventuale febbre. In caso di tramite fistoloso esterno fuoriesce una secre-

Figure 5 a e b.8. *Bambino di 14 anni, cisti del dotto tireoglosso sottoioidea, in b immagine di risalita in senso verticale della tumefazione mediante la protruzione esterna della lingua.*

zione gelatinosa mista a pus.

• Sviluppo di *carcinoma papillare, follicolare o misto* per la degenerazione maligna del tessuto ectopico presente nella parete cistica o nel dotto (nel 75-80% dei casi di sviluppo di carcinoma)[12].

• Sviluppo *carcinoma squamoso* per degenerazione maligna dell'epitelio cilindrico di rivestimento (nel 20-25% dei casi di sviluppo di carcinoma) [12].

L'aumento di consistenza della tumefazione, la disfagia e la comparsa di adenopatia satellite possono rappresentare i sintomi orientativi per una degenerazione maligna.

TERAPIA

Il solo drenaggio della cisti tramite agoaspirazione terapeutica non è sufficiente a risolvere l'affezione, perché la secrezione una volta iniziata non cessa, quindi esso predispone a recidive e ad un elevato rischio di flogosi acuta e cronica. In caso di flogosi associata l'intervento chirurgico può essere intrapreso solamente dopo la risoluzione dell'infezione, mediante terapia antibiotica o drenaggio dell'ascesso con agoaspirazione[1]. La terapia chirurgica conservativa limitata all'asportazione della cisti senza resezione dell'osso ioide, è controindicata per l'alta incidenza di recidive e per il rischio, anche se minimo, di degenerazione maligna. La strategia chirurgica di scelta è l'intervento descritto da Sistrunk nel 1920 [18]. Questa tecnica prevede la rimozione della cisti, del dotto fino all'osso ioide, della parte centrale dell'osso ioide e dell'eventuale tratto che prosegue in direzione della base della lingua. La testa del bambino viene posizionata in iperestensione. L'incisione viene eseguita trasversalmente al di sopra della tumefazione. In presenza di una fistola cutanea o segni di flogosi cronica è necessario eseguire una incisione ellittica comprendente la lesione o l'orifiz

La dissezione della cisti ha iniz.. dalla superficie inferiore e laterale. Essa procede cranialmente verso l'osso ioide. L'accurato scollamento dei piani cutanei e muscolari (muscolo sternotiroideo e sternoiodeo) permette l'isolamento del tragitto fistoloso che connette la cisti all'osso ioide[1].

L'utilizzo dello scollaperiostio favorisce l'identificazione del segmento centrale dell'osso ioide che deve essere accuratamente preparato in tutte le sue parti per poi essere asportato insieme alla cisti ed al dotto residuo. Nel bambino molto piccolo l'osso, ancorato con due punti e trazionato verso l'alto, viene resecato con il bisturi o con le forbici rette, nei giovani adulti è consigliabile una pinza ossivora. In alcuni casi la dissezione del tramite fistoloso continua al di là dell'osso ioide, asportando una " carota di tessuto fibroso superiore" nel contesto della muscolatura

Figure 6 a e b.8*. Immagini intraoperatorie di intervento di asportazione della cisti del dotto tireoglosso con tramite fistoloso e resezione dell'osso ioide.*

linguale, previa separazione dei muscoli miloioideo e genioioideo, fino al forame cieco. Una pressione esercitata in corrispondenza del forame cieco, per spingere la base della lingua verso il basso, può essere utile per una migliore radicalità chirurgica [23]. I due piccoli monconi ossei sezionati non vengono avvicinati con punti di sutura alla linea mediana. L'osso ioide normalmente rigenera dopo la sua ablazione mediana. I muscoli vengono avvicinati sulla linea mediana, si sutura il plarisma con punti staccati e si esegue una sutura intradermica. Nelle cisti con segni di flogosi recente viene posizionato un piccolo drenaggio tubulare.

L'incidenza delle recidive, anche se la tecnica chirurgica utilizzata è quella sec. Sistrunk, rimane alta in tutte le casistiche (1-15% dei casi) [4,19]. Le recidive sono più frequenti nei pazienti con pregressa infezione o drenaggio della cisti. La conservazione del segmento centrale dell'osso ioide rappresenta comunque la causa più frequente di reinterventi. La necessità di resecare l'osso ioide scaturisce dal fatto che esso, embriogeneticamente, si forma subito dopo la migrazione della tiroide, ed interseca inevitabilmente il dotto tireoglosso con cui contrae intimi rapporti.

CARCINOMA DEL DOTTO TIREOGLOSSO

Il carcinoma del dotto tireoglosso in età pediatrica è una patologia molto rara. Essa interessa prevalentemente l'età adulta, eccezionalmente è stata riportata in letteratura in età pediatrica[15,16,17].

Nella maggior parte dei casi la diagnosi di malignità è incidentale e diagnosticata dopo l'esame istologico. L'osservazione clinica e gli esami strumentali difficilmente orientano verso una diagnosi di carcinoma prima dell'intervento chirurgico. La crescita della tumefazione nelle forme maligne risulta molto più veloce. All'ecografia la cisti benigna al contrario del carcinoma si presenta anecogena,senza microcalcificazioni[24]. Istologicamente nella maggior parte dei casi (75-92%) risulta un carcinoma papillare ben differenziato[25,27,29].

La strategia chirurgica da adottare in presenza di un carcinoma del dotto tireoglosso rimane argomento di discussione. Alcuni autori suggeriscono, oltre all'intervento di Sistrunk, come secondo step chirurgico, una tiroidectomia totale per favorire l'effetto terapeutico della radioiodioterapia .Dopo la tiroidectomia totale tutti i pazienti vengono sottoposti a radioiodio terapia con I^{131} e terapia soppressiva con levotiroxina[24,25,26,27,28]. Altri invece sostengono che il solo intervento di Sistrunk, in assenza di una patologia tiroidea, con esami clinici e strumentali negativi, rappresenta una terapia adeguata[25,29]; sottolineando che il fattore prognostico più importante è la radicalità del primo intervento chirurgico e non l'esecuzione, in un secondo tempo, di una tiroidectomia totale [25,29].

In alcuni casi il tumore maligno invade la parete cistica e/o i tessuti adiacenti e può arrivare a dare metastasi mono o bilaterali ai linfonodi latero-cervicali [30] o del compartimento centrale del collo, le metastasi a distanza sono molto rare. Nel caso di metastasi ai linfonodi latero-cervicali si associa una linfoadenectomia latero-cervicale mono o bilaterale, nel caso invece di un coinvolgimento dei linfonodi del compartimento centrale una linfoadenectomia di tale regione[27,30].

La prognosi risulta buona nella maggior parte dei pazienti.

Bibliografia

1.Spinelli C. Cisti del dotto tireoglosso. In Domini R., Miccoli P., Federici S., Spinelli C.: Endocrinopatie pediatriche d'interesse chirurgico. Ed. Piccin Padova, 2000

2.Domini R., Lima M.: Lezioni di Chirurgia Pediatrica. CLUEB Bologna, 2003

3.Spinelli C., A. Bertocchini.: Thyroglossal duct cysts in children : a review of 30 cases. Società Ital. Chir. Day Surgery 2003

4.Michelini ME, Casadio G, Franchella A.: Thyroglossal duct cysts. A retrospective study. Minerva Pediatr 55(1):51-54, Feb. 2003

5.Athow A.C., Fagg N., Drake D.P.: Management of thyroglossal cysts in children. Br. J. Surg. Vol. 76

pag.811-814, aug. 1989

6.Baltar-Boileve J., Pineiro Martinez H., Estevez Diz A.: Differentiated thyroid cancer on the thyroglossal duct. J. Chir. 128:441-445, 1991

7.Boglino C., Inserra A., Silvano A., Ciprandi G., Boldrini R.: La chirurgia del dotto tireoglosso in età pediatrica. Minerva Chir. Vol 48 pag. 393-402, 1993

8.Fontain P., Truy E., Kauffmann I., Distant F., Morgon A.: Kystes et fistules congènitaux de la face et du cou. Pediatrie vol. 47 pag. 617-622, 1992

9.Horishawa M., Niinomi N., Ito T. : What is the optimal depth for core-out towards theforamen cecum ina thyroglossal duct cyst operation? J. Pediatr. Surg. Vol. 27 pag. 710-713, Jun 1992

10.Rosati R., Amadi E.C., Filingeri V., Sagrini D., Nardi S., Antognini F.: La nostra esperienza nel trattamento chirurgico delle cisti e delle fistole del dotto tireoglosso. Min. Chir. N 9 15.5. 1989

11.Tyson R.W., Groff D.B.: An unusual lateral neck cyst with the combined features of a broncogenic, thyroglossal, and branchial origin. Pediatr. Pathol. Vol I pag. 567-572, 1993

12.Bourguignat E., Laccourreye O., Basserau G.: Cancer su cyst du tractus thyreoglosse. Ann. Otolaryng. Chir. Cerv. Fac. 108:21-25, 1991

13.Dedivitis RA, Guimaraes AV.: Papillary thyroid carcinoma in thyroglossal duct cyst. Int Surg 85(3):198-201, Jul-Sep 2000

14.Trail M., Zeringue G.P., Chicola J.P.: Carcinoma in thyroglossal duct remnants. Laryngoscope 87: 1685-1691, 1977

15.Mc Guirt W.F., Marshall R.B.: Postirradiation carcinoma in a thyroglossal duct remnant: follicolar variant of papillary thyroid carcinoma. Head Neck Surg 2: 420-424, 1980

16.Jaques D.,Chambers R.G.: Thyroglossal tract carcinoma. Am. J. Surg. 120:439-446, 1970

17.Katz A., Hachigian M.P.: Thyroglossal duct cyst. Arch. Surg. 155:741-743, 1988

18.Sistrunk W.E.: The surgical treatment of cyst of the thyroglossal tract. Ann. Surg. 71: 121, 1920

19.Marianowski R, Ait Amer JL, Morisseau-Durand MP, Manach Y, Rassi S : Risk factors for thyroglossal duct remnants after Sistrunk procedure in a pediatric population. Int. J Pediatr Otorhinolaryngol 67(1): 19-23, Jan 2003

20.Uba AF, Chirdan LB, Jya D, Kidmas AT, Manasseh AN, Mandong BM.: Thyroglossal duct lesions in childhood-a review of experience in Nigerian children. S Afr J Surg.;42(4):125-7, 2004.

21.Turkyilmaz Z, Sonmez K, Karabulut R, Demirgoullari B, Sezer C, Basaklar AC, Kale N. Management of thyroglossal duct cysts in children. Pediatr Int.;46(1):77-80, 2004.

22.Brousseau VJ, Solares CA, Xu M, Krakovitz P, Koltai PJ. Thyroglossal duct cysts: presentation and management in children versus adults. Int J Pediatr Otorhinolaryngol.;67(12):1285-90, 2003.

23.Sattar AK, McRae R, Mangray S, Hansen K, Luks FI. Core excision of the foramen cecum for recurrent thyroglossal duct cyst after Sistrunk operation.J Pediatr Surg.;39(4):e3-5, 2004.

24.Cignarelli M, Ambrosi A, Marino A, Lamacchia O, Cincione R, Neri V.: Three cases of papillary carcinoma and three of adenoma in thyroglossal duct cysts: clinical-diagnostic comparison with benign thyroglossal duct cysts.J Endocrinol Invest 2002 Dec;25(11):947-54

25.Patel SG, Escrig M, Shaha AR, Singh B, Shah JP.: Management of well- differentiated thyroid carcinoma presenting within a thyroglossal duct cyst. J Surg Oncol 2002 Mar;79(3):134-9; discussion 140-1

26.Carreno Villarreal M, Aleman Lopez O, Duran Garcia R, Garcia Ortega F, Bonnin Otal J, Malluguiza Calvo R.: Thyroid papillary carcinoma arising in a thyroglossal cyst. Therapeutic treatment An Otorrinolaringol Ibero Am 2001;28(4):371-80

27.Chu YC, Han JY, Han HS, Kim JM, Min SK, Kim YM.: Primary papillary carcinoma arising in a thyroglossal duct cyst. Yonsei Med J 2002 Jun;43(3):381-4

28.Moncet D, Manavela M, Cross GE, Cazado E, Soutelo J, Elsner B, Niepomniszcze H.: Papillary carcinoma in thyroglossal duct cyst. Endocr Pract 2001 Nov-Dec;7(6):463-6

29.Doshi SV, Cruz RM, Hilsinger RL Jr.: Thyroglossal duct carcinoma: a large case series. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001 Aug;110(8):734-8

30.Yamada H, Katoh A, Ishinaga H.: A case of bilateral cervical lymph node metastasis of thyroglossal duct cancer. Auris Nasus Larynx 2003 Feb; 30(1):107-11

Capitolo 9

Cisti, sinus e fistole branchiali

C. Spinelli, Ar. Bertocchini, P. Signoretti

Anomalie di sviluppo dell'apparato branchiale possono portare a numerose malformazioni che si manifestano variabilmente come seni, fistole o cisti [13-22].

Le anomalie interessano circa il 75% il secondo solco branchiale, il 20% il primo mentre i rimanenti casi il terzo ed il quarto. Le cisti vengono diagnosticate nel bambino più tardivamente rispetto ai seni ed alle fistole che comunemente vengono diagnosticate nell'infanzia [9-12].

Sia dagli archi, sia dalle tasche che dai solchi branchiali originano strutture specifiche, vedi capitolo 2 (Tabella 1 e Figura 1).

Oltre alla persistenza del dotto tireoglosso da cui derivano le più frequenti tumefazioni del collo, può avvenire che un arco si saldi prematuramente all'arco vicino e che fra i due resti inclusa una piega ectodermica o entodermica.

Se l'inclusione interessa il solco ectodermico, rivestito da epitelio pavimentoso, si produrrà una cisti branchiale dermoide. Se viceversa l'inclusione interessa il solco entodermico, tappezzato da epitelio ciliato, si formerà una cisti branchiale mucoide.

Può anche avvenire che il secondo arco non si saldi interamente alla parete del corpo e che il seno cervicale persista, su un'estensione maggiore o minore; si ha allora una fistola branchiale che generalmente si manifesta come un canale anomalo pervio che si apre esternamente sulla superficie del collo ed internamente nel contesto della mucosa faringea.

I seni, infine, si aprono quasi sempre esternamente in sede latero-cervicale.

EZIOPATOGENESI

L'eziopatogenesi delle malformazione dell'apparato branchiale rimane controversa. Quattro sono le teorie formulate nel tentativo di darne una spiegazione.

Ascherson (1832) ipotizzò che le cisti si potessero formare per l'incompleta obliterazione della mucosa del solco branchiale.

His (1886) sostenne che queste cisti fossero vestigia del seno precervicale.

Più tardi, Wenglowski (1912) pensò che le cisti branchiali (latero-cervicali) potessero svilupparsi dalla III tasca (dotto timofaringeo).

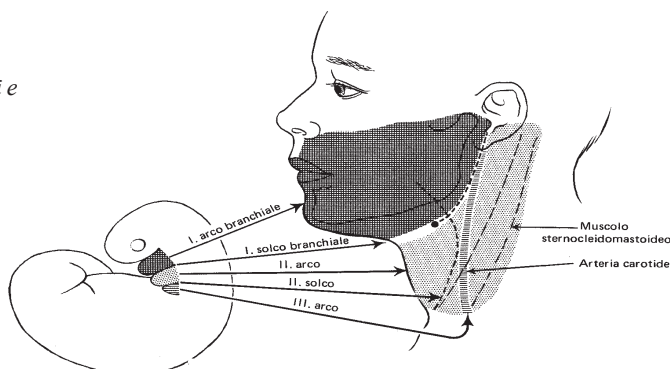
Durante il diciannovesimo secolo, inoltre, un gruppo di ricercatori aveva osservato lo stretto rapporto tra cisti latero-cervicali e tessuto linfoide (Lucke, 1861). E Lusenka (1848) suggerì che la degenerazione cistica dei

Tabella 1.9. *Elementi ad origine dagli archi, solchi e tasche branchiali.*

	SUPERFICIE DORSALE	SUPERFICIE VENTRALE	LINEA MEDIANA DELLA FARINGE
I ARCO Arteria mascellare esterna V nervo cranico	corpo dell'incudine testa del martello padiglione auricolare	cartilagine del Meckel martello	corpo della lingua
I SOLCO	canale uditivo		
I TASCA	tuba di Eustachio cavità dell'orecchio medio cellule mastoideee		
II ARCO Arteria stapediale VII e VIII nervo cranico	staffa	processo stiloideo osso joide (parte del corpo e grandi corna)	radice della lingua forame cieco tiroide (porzione mediana)
II TASCA	tonsille palatine fossa sopratonsillare		
III ARCO Carotide interna IX nervo cranico		osso joide (parte del corpo e grandi corna)	
III TASCA	paratiroidi superiori fossa piriforme	timo cartilagine tiroidea	
IV ARCO Arco aortico (S) Parte dell'a. succlavia (D) X nervo cranico		cartilagine cuneiforme parte dell'epiglottide	
IV TASCA V ARCO V TASCA VI ARCO Arteria polmonare Dotto arterioso X nervo (ricorrente)	paratiroidi superiori (porzioni laterali della tiroide) porzioni laterali della tiroide	timo (non costante) cricoide aritenoide cartilagine corniculata	

linfonodi cervicali era effettivamente il meccanismo attraverso il quale si formavano le cisti branchiali. Questa teoria ebbe scarso seguito finché King (1949), studiando l'istologia di un gran numero di cisti latero-cervicali, concluse che esse risultavano proprio dalla trasformazione cistica di linfonodi cervicali. Il dibattito ancora oggi resta aperto.

Benché di origine congenita displastica, queste cisti non sono mai identificate alla na-

Figura 1.9*.Schema di origine embrionale e proiezione delle anomalie branchiali dagli archi e solchi branchiali.*

scita, esse si manifestano clinicamente solo nell'adolescenza o nella pubertà (10-20 anni).

La formazione ha inizio subdolo, non riconosciuto, anche per la caratteristica assenza dei disturbi funzionali: spesso il paziente si presenta al medico all'età di 10-20 anni, e la storia è quella di una tumefazione a lento accrescimento, con periodi di stasi.

La tumefazione (se non suppurata) è poco

Figure 2,9*. Bimbo di 20 mesi. Cisti del I° arco branchiale tipo II sec. Work (fistola auricolo-cervicale) e relativa fistolografia.*

dolente e non arreca disturbi funzionali: è lamentato soprattutto il danno estetico. Il volume è in genere limitato (diametro di 1-5cm).

Possono avere sede mediana o laterale.

Le ***cisti mediane,*** raramente sono ***soprajoidee*** ed allora possono avere struttura di cisti dermoide ad origine dal I solco branchiale; molto più spesso sono ***sottojoidee*** ed originano dal dotto tireoglosso.

Le ***cisti laterali*** , in genere in stretta associazione col bordo dello sternocleidomastoideo al suo terzo superiore, possono essere raramente ***soprajoidee*** ed allora derivano da inclusioni del primo solco branchiale; quasi sempre sono ***sottojoidee,*** derivate dal seno cervicale o dalla seconda tasca branchiale ed eccezionalmente dalla terza.

Gli attributi semeiologici elementari che raggruppano queste ed altre formazioni cistiche riguardano la presenza di contenuto liquido e di circoscrizione della forma: in pratica si tratta di tumefazioni rotondeggianti, a pareti lisce, frequentemente fluttuanti, talvolta transillumunabili, prive di riducibilità (ci può essere un'erronea sensazione di riducibilità perché la cisti, compressa, si appiattisce e si sposta verso le parti interne), prive di aumento con sforzo o tosse (a differenza degli emo- o linfangiomi) e di espansibilità ritmica (a differenza degli aneurismi).

ANOMALIE DEL I° SOLCO

Possono manifestarsi sotto forma di picco-

le cisti, di seni o di fistole[1,11,13].

A. CISTI

Sono localizzate lungo il tratto che deriva embriologicamente dal primo arco o dal primo solco branchiale. Si sviluppano a partire dal canale uditivo esterno, attraverso la ghiandola parotide fino all'angolo sottomandibolare. Le cisti rappresentano il 5-8% di tutte le malformazioni del primo arco e sono prevalentemente diagnosticate in donne di mezza età, ma ritrovano sia nei bambini che negli adulti.

Caratteristiche cliniche. Generalmente le cisti del primo arco si manifestano con fenomeni infiammatori o ascessi ricorrenti entrambi in prossimità del bordo posteriore della parotide o dell'orecchio o dell'angolo della mandibola (Figg. 2 e fig.3,.9).

Tipicamente il paziente presenta una storia di ascessi parotidei ricorrenti che non migliorano né con la terapia antibiotica né con il drenaggio.

Si verifica otorrea se la cisti drena nel canale uditivo esterno.

La cisti ha vario volume, da una nocciola ad un mandarino, è molle, elastica, indolente, coperta da cute normale, è mobile in senso laterale e si innalza ad ogni deglutizione per un peduncolo che la unisce all'osso joide.

Queste malformazioni spesso mimano le caratteristiche cliniche delle neoplasie parotidee e possono anche associarsi a paralisi del nervo faciale.

Classificazione. Sulla base di criteri embriologici Work ha diviso le cisti del primo arco in due tipi.

La *cisti di I tipo sec. Work* deriva da ectoderma e rappresenta un'anomalia di duplicazione del canale uditivo esterno membranoso che origina dal primo solco branchiale.

Di solito si trova medialmente alla conca dell'orecchio su una linea parallela al canale uditivo esterno ma si può repertare anche nel-

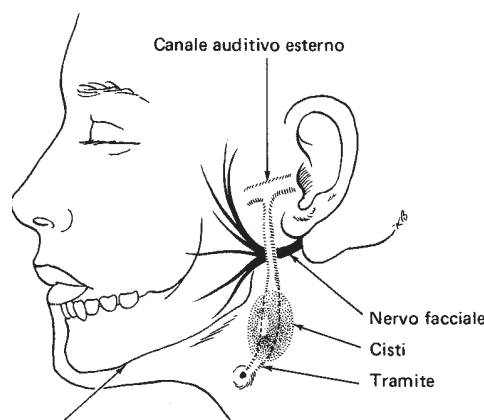



Figura 3.9. *Schema dei rapporti anatomici delle cisti del I° arco.*

l'area retroauricolare.

E' rivestita da epitelio squamoso che produce cheratina. Non sono presenti annessi cutanei. Di solito si presenta in tarda età.

La *cisti di II tipo sec. Work* origina dal primo arco e dal primo solco branchiali con un possibile contributo da parte del secondo arco. Esse, pertanto, derivano sia da ectoderma che da mesoderma. Interessano sia il canale uditivo esterno sia la cartilagine del padiglione auricolare. Anche queste cisti sono rivestite da epitelio squamoso che produce cheratina e la presenza di annessi cutanei (follicoli piliferi, ghiandole sudoripare e sebacee) nel suo contesto permette la diagnosi differenziale tra i due tipi di Work.

Le cisti del primo arco associate alla ghiandola parotide sono solitamente classificate come *cisti di II tipo sec. Work* perché all'esame istologico si osservano elementi di natura ectodermica e mesodermica. Di solito si distinguono dalle più comuni cisti linfoepiteliali della parotide nella quale è assente la componente mesodermica.

Diagnosi Strumentale. Alla TC una cisti del primo arco branchiale appare come una massa cistica superficiale o profonda all'interno della parotide.

Lo spessore delle pareti è variabile ed aumenta col ricorrere delle infezioni.

Nella maggior parte dei casi, né la TC né la

RM forniscono immagini abbastanza caratteristiche da poter differenziare la cisti del primo arco branchiale da qualsiasi altra massa cistica della parotide.

Così come un'altra qualsiasi lesione del margine profondo della parotide, una cisti del primo arco in tale sede può estendersi nell'adiacente spazio parafaringeo e sostituire il tessuto adiposo in esso normalmente contenuto.

B. "SINUS"

Sono diagnosticati prevalentemente nell'infanzia anteriormente all'orecchio. Essi possono essere occasionalmente bilaterali.

C. "FISTOLE"

Si estendono dal canale uditivo esterno alla cute periauricolare. Esse sono in rapporto con le branche del nervo faciale. Il nervo faciale si trova lateralmente alla fistola.

ANOMALIE DEL II° SOLCO

La stragrande maggioranza delle malformazioni branchiali derivano dal secondo arco e sono rappresentate da cisti, fistole e sinus[15-20].

A. " CISTI"

Almeno ¾ di queste anomalie sono cisti, che tipicamente si presentano tra i 10 ed i 40 anni di età, al contrario delle fistole e dei seni, che si manifestano più comunemente durante la prima decade di vita. Non è riportata nessuna predilezione di sesso.Usualmente le cisti sono localizzate lungo il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo appena sotto la linea dell'osso ioide lateralmente alla carotide.

Classificazione: Bailey ha classificato le cisti del secondo arco in quattro tipi.

La *cisti di I tipo sec. Bailey* è la più superficiale e giace sul margine anteriore dello sternocleidomastoideo, appena sotto il platisma.

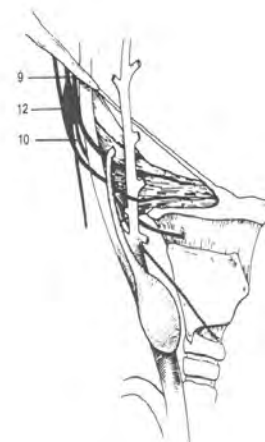



Figura 4.9. *Rappresentazione schematica della cisti del II arco branchiale.*

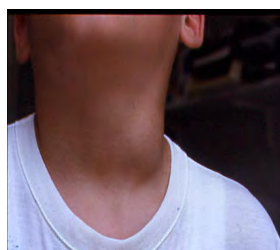



Figura 5.9. *Bambino di 12 anni, cisti del II arco branchiale.*

Figura 6.9. *Stesso bambino, immagine operatoria.*

La *cisti di II tipo sec. Bailey* è la più comune ed è repertabile nella localizzazione "classica": lungo il margine anteriore dello sternocleidomastoideo, lateralmente allo spazio carotideo e posteriormente alla ghiandola sottomandibolare.

La *cisti di III tipo sec. Bailey* si estende medialmente tra la biforcazione carotidea e la parete laterale della faringe.

La *cisti di IV tipo sec. Bailey* giace nello spazio mucoso faringeo ed è rivestita da

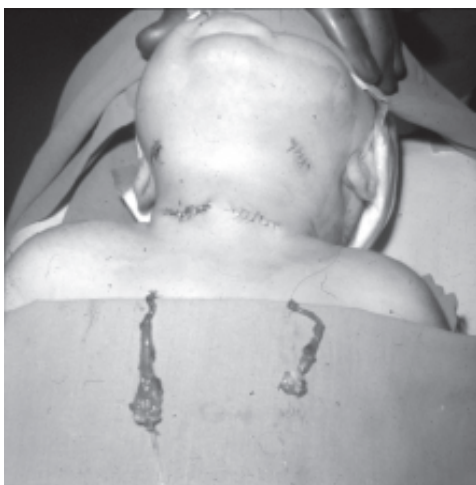



Figura 7.9. *Fistola bilaterale del II° arco operate.*

epitelio colonnare.

Caratteristiche cliniche. Molte cisti del secondo arco sono localizzate nello spazio sottomandibolare. Comunque, dato il rapporto anatomico tra l'apparato del secondo arco ed il seno cervicale, queste cisti possono verificarsi ovunque lungo una linea che parte dalla regione sopraclaveare fino all'osso ioide, arrivando in profondità alla mucosa dell'orofaringe.

Appaiono come masse molli, indolenti, ricoperte da cute normale, mobili in senso laterale a sede nella porzione laterale del collo sul bordo anteromediale dello sternocleidomastoideo all'angolo mandibolare.

Si innalzano ad ogni deglutizione per un peduncolo che le unisce all'osso joide.

Esse si accrescono lentamente nel tempo e possono divenire doloranti e dolorabili secondariamente ad un'infezione. E' altamente probabile che le cisti si complichino con la suppurazione e la fistolizzazione.

Nel paziente giovane, una storia di infiammazioni ricorrenti nella regione sottoangolomandibolare è fortemente suggestivo di una cisti del secondo arco.

Spesso, se è presente una fistola, il suo ostio è visibile già al momento della nascita e si apre in sede sopraclaveare, nella porzione anteriore del collo.

Le cisti del secondo arco branchiale hanno dimensioni variabili dal cm a 10 cm. Solitamente contengono un liquido torbido, giallo-citrino, vischioso con cristalli di colestrina nel sedimento. Le loro pareti sono sottili e rivestite di epitelio squamoso stratificato non cornificato che ricopre del tessuto linfoide (Fig. 5-6.9). Occasionalmente si può ritrovare epitelio cilindrico vibratile respiratorio.

Diagnosi strumentale. All'esame ultrasonografico le cisti del secondo arco branchiale appaiono come delle masse anecogene nettamente delimitate, di forma rotonda od ovale, con una sottile parete che sostituisce i tessuti lassi circostanti.

La massa è comprimibile e mostra acustic enhancement.

Alla TC queste cisti appaiono tipicamente ben circoscritte ed omogeneamente ipodense, circondate da una parete sottile. Lo spessore della parete può aumentare a seguito di un'infezione. Nella loro localizzazione "classica", queste cisti dislocano lo sternocleido posteriormente o posteromedialmente, spingono i vasi dello spazio carotideo mediamente e posteromedialmente e spingono anteriormente la ghiandola sottomandibolare.

L'RM evidenzia meglio l'estensione in profondità della cisti e permette un accurato studio pre-operatorio.

B."FISTOLA"

Essa si apre, quando è completa , sotto forma di una piccola fossetta cutanea, lungo il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo,con fuoriuscita, talvolta periodica,di materiale mucoso fluido chiaro. Il tratto fistoloso ascende, attraverso il tessuto sottocutaneo sotto il muscolo platisma, fino al di sopra dell'osso ioide. Successivamente il tragitto si medializza, passando attraverso la biforcazione della carotide comune,sopra il nervo ipoglosso e glossofaringeo e penetra

Figura 8.9. *Rappresentazione schematica della cisti del III arco branchiale.*

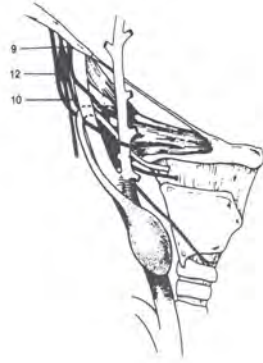
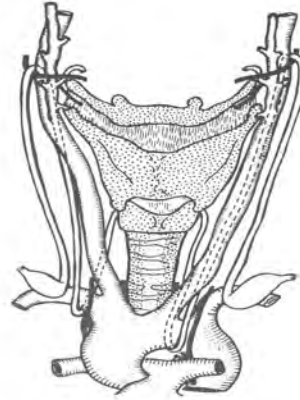



Figura 9.9. *Rapprresen-tazione schematica dei rapporti anatomici del probabile decorso della fistola del IV arco branchiale.*

lateralmente al faringe a livello della fossa tonsillare.Il tratto può essere completo o incompleto. Le fistole sono rivestite da epitelio squamoso, colonnare o ciliato e sono circondate da una parete muscolare relativamente spessa.

C. "SINUS"

Sono situati anch'essi lungo il bordo anteriore del muscolo sternocleidoma-stoideo. Il tragitto è comunemente breve. Sono stati descritti casi di sinus bilaterali in percentuale elevate.

ANOMALIE DEL III° E IV° SOLCO

Esse sono anomalie rare che possono interessare sia bambini che giovani adulti [5,6,21,22,23].

A. ANOMALIE DEL III° SOLCO BRANCHIALE

Le CISTI ed i SENI sono localizzati nella stessa area delle anomalie del secondo solco branchiale, ma per definizione il tragitto del seno del terzo solco branchiale decorre tra il nervo ipoglosso ed il glossofaringeo , posteriormente alla carotide, e non tra la sua biforcazione come quelle del secondo solco; penetrando , se la fistola è completa, la membrana tiroidea fino ad entrare nel seno piriforme.

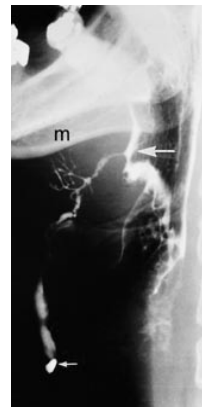



Figura 10.9. *Immagine radiologica della fistola del IV arco branchiale comunicante con il faringe.*

Esse si presentano prevalentemente sotto forma di cisti, localizzate nello spazio cervicale posteriore sinistro, al di dietro del muscolo sternocleidomastoideo.

B.ANOMALIE DEL IV° SOLCO BRANCHIALE

Si manifestano usualmente come un "sinus" piuttosto che sotto forma di fistola o cisti op-

pure sotto forma di un ascesso ricorrente in regione laterale sinistra del collo associato o meno ad una fistola del seno piriforme.

a. *Il "sinus" della quarta tasca branchiale,* segue la sua derivazione embriologica. Origina dall'apice del seno piriforme, perfora la membrana tiroiodea e scende nel mediastino, seguendo la doccia tracheoesofagea. Nella maggior parte dei casi il tragitto del "sinus" è breve; se il tragitto è lungo, può decorrere a sinistra sotto l'arco aortico o a destra sotto l'arteria succlavia, prima di salire di nuovo verso la regione cervicale lungo la superficie ventrale della arteria carotide comune. Presumibilmente a causa della sua lunghezza, una fistola completa del quarto arco branchiale non è mai stata osservata.

Distinguere le anomalie del terzo da quelle del quarto arco può risultare difficile visto che entrambe sono in rapporto col seno piriforme.

La differenza tra le due lesioni sta nei loro rapporti con il nervo laringeo superiore: quelle che stanno al di sopra di questa struttura originano dal terzo mentre le lesioni localizzate al di sotto del nervo originano dal quarto arco branchiale [27.40] .

Una paratiroide ectopica o non discesa può essere associata ad entrambe le lesioni, dato che queste ghiandole provengono sia dalla terza che dalla quarta tasca branchiale. Adenomi paratiroidei sono stati riportati in associazione con cisti branchiali.

Caratteristiche cliniche. Nei bambini,come le altre, anche la cisti del terzo arco branchiale si manifesta come una massa mobile, non dolente localizzata nel triangolo cervicale posteriore.

Talvolta, però, possono causare anche sindrome da di stress respiratorio. Non di rado, i bambini con tale sindrome sono caratterizzati da infezioni ripetute delle vie respiratorie alte, faringiti dolorose e episodi di dolore e dolorabilità della tiroide con o senza suppurazione della ghiandola.

Similmente all'igroma cistico, in caso di infezione virale alle alte vie respiratorie la massa spesso si ingrossa. Anche la raucedine è un sintomo frequente. La deglutizione risulta spesso dolorosa, e la testa viene tenuta preferibilmente in estensione.

Diagnosi Strumentale. Alla TC ed alla RM la cisti del terzo arco appare di solito come una massa cistica unilobata centrata nello spazio cervicale posteriore.

Come le altre cisti branchiali, il fluido contenuto all'interno può dare una variabile intensità di segnale in base alla concentrazione di proteine.

b. *Ascesso ricorrente della regione sinistra del collo e/o "fistola del seno piriforme".*

Questo ascesso può essere associato con una cisti branchiale intratiroidea o con una tiroidite suppurativa.

Frequentemente si associa una fistola cutanea che comunica con il seno piriforme. Numerosi AA[6,22] hanno riportato fistole del seno piriforme "secondarie" a tiroiditi acute suppurative in età pediatrica; per lo stretto rapporto anatomico tra il seno piriforme sinistro ed il polo superiore della tiroide. Esse si manifestano inizialmente con una tumefazione flogistica in sede cervicale anteriore sinistra e successivamente con una fistola faringo cutanea, secernente saliva o materiale ingerito. L'iniezione di mezzo di contrasto idrosolubile attraverso l'orifizio della fistola, mediante un catetere sottile, può evidenziare il decorso fino all'ingresso in faringe.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Le cisti di derivazione branchiale devono essere distinte, in casi particolari, dai seguenti quadri clinici:

1.LINFOADENITE TUBERCOLARE CASEIFICATA, non ancora aderente alla cute; è significativo il reperto di parti ancora solide della linfoghiandola, di linfadenite satellite, e il decorso progressivo della tumefazione. La puntura, con successivo esame del

liquido contenuto, è indicativa nei casi dubbi.

2.CISTI SIEROSE CONGENITE (LINFANGIOMI CISTICI) che, a differenza delle cisti branchiali, sono in genere diagnosticate fin dalla nascita e sono più voluminose di esse, con pareti particolarmente sottili e cavità multiple percepibili anche alla palpazione (salienze multiple);

3.ANGIOMA CAVERNOSO che, a differenza della cisti branchiale, è in genere riducibile, ha contorno piuttosto irregolare, contenuto ematico (agopuntura), e può rivelare un soffio sistolico alla auscultazione.

4.CISTI PREAURICOLARI. Sono spesso bilaterali, e solitamente ereditarie. Solo raramente si complicano con infezioni con coinvolgimento del nervo faciale o del canale uditivo esterno. Devono essere distinte essenzialmente dalle cisti del primo arco branchiale.

5.CISTI PARATIROIDEE. Sono usualmente localizzate in prossimità della tiroide o nel medistino antero superiore. Raramente possono essere associate ad un quadro clinico di iperparatiroidismo.Esse possono essere residui cistici della terza o della quarta tasca branchiale o possono rappresentare una degenerazione cistica di un adenoma della paratiroide.

6.CISTI TIMICHE. Rappresentano una incompleta degenerazione del dotto faringo timico o una degenerazione cistica di residui epiteliali dei cosiddetti “corpuscoli di Hassall”. Esse sono localizzate più frequentemente nel lato sinistro del collo.

7.LARINGOCELE. Le cisti del quarto arco branchiale connesse con il seno piriforme,pur essendo estremamente rare, devono essere differenziate da un laringocele esterno. Il laringocele esterno si presenta come una massa ben delimitata , nello spazio paralaringeo, adiacente anteriormente alla membrana tiroidea nel punto di inserzione del nervo laringeo superiore ed i vasi. Il laringocele interno è delimitato dalla membrana tiroioidea.Il laringocele può avere un contenuto idro-aereo o completamente mucoso in caso di ostruzione.

TERAPIA CHIRURGICA

L’obiettivo del trattamento di tutte le lesioni congenite del collo (cisti, fistole o seni) è l’escissione chirurgica completa in elezione.[1722].

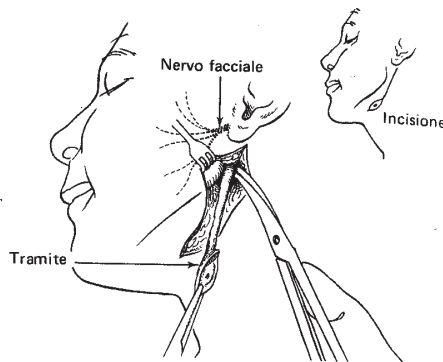
Se la cisti è infetta, evenienza peraltro abbastanza frequente, l’operazione deve essere rinviata ad altra data poiché intervenire su una zona infiammata aumenterebbe il rischio di danno nervoso, di resezione incompleta e di recidiva. Salvo i casi particolari in cui sussistano condizioni quali dolori locali o disturbi funzionali, tali da far ritenere ingiustificato ogni ulteriore differimento dell’operazione radicale, la flogosi deve essere curata con terapia antibiotica ed applicazioni caldo-umide fino alla risoluzione . Nel caso in cui questo non si verificasse spontaneamente si può rendere necessaria un drenaggio della cisti mediante agocannula o chirurgico.

Escissione di una cisti branchiale cervicale. Si esegue una incisione cutanea longitudinale o trasversale , superato il muscolo platisma e la fascia superficiale cervicale, si isola il muscolo sterno-cleidomastoideo e si divarica lateralmente. Questa manovra consente la liberazione della parete della cisti dai piani anatomici contigui sia superficiale sia profondo, corrispondente alla guaina vasale della carotide e della giugulare con cui la cisti è in stretto rapporto. Si procede successivamente alla separazione della formazione cistica dai grossi vasi e dal nervo vago, facendo attenzione al nervo ipoglosso che può decorrere o sulla superficie esterna o su quella esterna. In questo modo la cisti può essere completamente enucleata, compreso l’annesso cordoniforme simile alla fistola, situato in sede più profonda, che trattandosi nella maggior parte dei casi di cisti di derivazione dal secondo solco branchiale, è com-

preso tra la biforcazione della carotide fino a raggiungere il faringe a livello della fossa tonsillare.

Nei limiti del possibile è opportuno evitare,nelle cisti non particolarmente voluminose, l'apertura della cisti ed il conseguente deflusso del contenuto, il che renderebbe meno agevole il suo isolamento dalle strutture circostanti (Figg. 6,7,12.9).

Escissione di una fistola branchiale cervicale. L'intervento può essere preceduto da una instillazione di blu di metilene nell'apertura della fistola per identificare l'intero decorso. Alcune volte, può risultare utile per facilitare la dissezione, l'inserimento di uno spicillo all'interno della fistola. Si esegue una incisione cutanea a losanga comprendente l'orifizio.

Figura 11.9 *. Schema intervento di exeresi di cisti del I° solco branchiale*

La fistola viene dissecata dal platisma e dalla fascia cervicale profonda lungo il margine anteriore dello sternocleidomastoideo. Si esegue una seconda controincisione cutanea cervicale, in sede craniale rispetto a quella iniziale da cui viene fatto fuoriuscire il tramite fistoloso già liberato. La dissezione del tramite fistoloso procede, (nel caso di fistola di derivazione dal secondo solco branchiale), attraverso la biforcazione della carotide fino alla regione faringea della fossa tonsillare, dove viene sezionato tra legature (Figg.7,12,14.9). Occasionalmente il tratto finisce a fondo cieco prima di raggiungere la fossa tonsillare. Si può agevolare la dissezione più profonda del tratto inserendo un dito nella bocca e spingendo lateralmente la fossa tonsillare relativa. L'incompleta escissione del tratto fistoloso può essere motivo di infezioni e di recidive. La percentuale di recidive nelle varie casistiche chirurgiche pediatriche risulta intorno al 5%. Il seno può così essere completamente rimosso.

Escissione della fistola del seno piriforme

Dopo l'incannulazione della fistola si visualizza mediante un endoscopio il seno piriforme. L'identificazione del seno piriforme deve essere mantenuta anche durante le manovre chirurgiche. Il polo superiore del lobo tiroideo deve essere mobilizzato per il suo stretto rapporto con il seno piriforme. La fistola viene identificata,dopo aver inciso la cute sopra di essa, a livello del bordo inferiore della cartilagine tiroidea, spostando lateralmen-

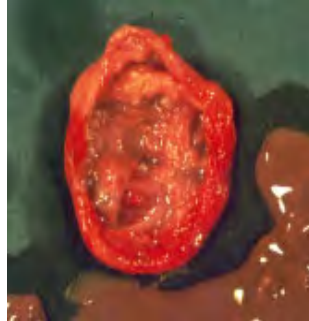



Figura 12.9 *. Caratteristico aspetto e contenuto della cisti branchiale.*

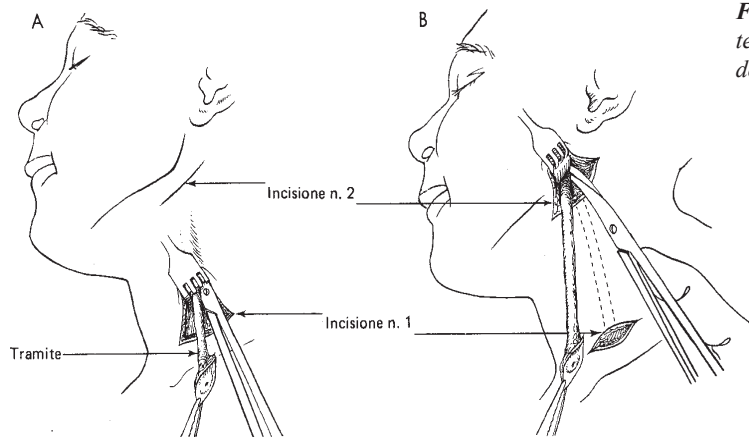



***Figura 13.9 .** Schema intervento di exeresi di fistola del IV° solco branchiale.*

***Figure 14 a, b.9**. Bambino di 9 anni con fistola del IV° arco branchiale , reperto operatorio con ntroduzione dello specillo nel tramite fistoloso e isolamento fino alla sua origine mediante una seconda incisione laterocervicale.*

te la ghiandola ed esponendo i muscoli cricotiroideo e cricofaringeo. Sia il nervo laringeo superiore che il nervo ricorrente sono a rischio durante questa procedura chirurgica per le aderenze flogistiche. Una emitiroidectomia talvolta viene eseguita per necessità.

Nonomura e collaboratori [24] consigliano, al fine di ottenere una maggiore radicalità, di eseguire un'incisione orizzontale sull'ala della cartilagine tiroidea seguita da una incisione verticale del muscolo costrittore inferiore e da una disarticolazione cricotiroidea con retrazione anteriore dell'ala della cartilagine tiroidea. Come per tutte le anomalie del complesso branchiale, per evitare le recidive, è necessaria una completa escissione della lesione fistolosa, dei tessuti flogistici adiacenti e della porzione della tiroide aderente al seno.

Nelle anomalie del quarto arco, il tratto del seno può discendere, a sinistra, profondamente alla clavicola probabilmente passando sotto l'arco aortico.

Shugar e Haley [25], per l'assenza di recidive, consigliano di operare queste lesioni solamente mediante un approccio cervicale, evitando di rimuovere il tratto mediastinico.

Bibliografia

1.Triglia JM. Niccolas R et all. First branchial cleft anomalies :a study of 39 cases and review of the literature.Arch Ot.Head Neck Surg 124:291-295,1999.

2.Chang WY, Lee KW, Tsai KB, Chen GS. Heterotopic salivary gland tissue: a case report demonstrating evolution and association with the

branchial apparatus. J Dermatol 2005 Sep, 32 (9): 731-6

3.Garrel R, Jouzdani E, Gardiner Q, Makeieff M, Mondain M, Hagen P, Crampette L, Guerrier B. Fourth branchial pouch sinus: from diagnosis to treatment. Otolaryngol Head Neck Surg 2006Jan; 134(1): 157-63

4.Raffensperger JG. Congenital Cystas and Synuses of the Neck. In Swenson's Pediatric Surgery. Appleton & Lange. Norwalk, 181-188, 1990.

5.Benson MT,Dalen K et al: Congenital anomalies of the branchial apparatus. Radiographics 12:942-960,1992

6.Cote D. Gianoli G et al: Fouth branchial cleft cysts: Otolaryngol Head Neck Surg 114:95,1996.

7. Telander RL, A. De Anes. Cisti e fistole del dotto tireoglosso e dei solchi branchiali. Clin. Chir. Nord. Am., 10, 843, 1979.

8. Buckingham JM, H.B. Lynn. Branchial cleft cysts and synusesin children. Mayo Clin. Proc., 49, 172, 1947

9.Chandler JR, Mitchell B. Branchial cleft cysts, sinuses and fistulas. Otolaryngol Clin North Am 14: 175, 1981.

10.Cunningham MJ. The management of congenital neck masses. Am J Otolaryngol 13:78, 1992.

11.Dougall AJ. Anomalies of the first branchial cleft. J Pediatric Surg 9: 203, 1974.

12.Ford GR. Branchial cleft and pouch anomalies. J Laryngol Otol 106: 137, 1992.

13.Gaisford JC, Anderson VS. First branchial cleft cysts and synuses. Plast Reconstr Surg 55: 299, 1975.

14.Koeller KK, Alamo L, Adair CF, Smirniotopoulos JG. Congenital Cystic Masses of the Neck: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 19: 121-146, 1999.

15.Golledge J, Ellis H. The aetiology of lateral cervical (branchial) cysts: past and present theories. J Laryngol Otol 108 (8): 653-9, 1994.

16.Hosemann W, Wigand ME. Are lateral neck cysts true derivatives of cervical lynph nodes? HNO 36(4): 140-6, 1988.

17.Boizas EC, Sancipriano Hernandez JA, Perez CD, Andreas JS, Rincon Esteban LM. Cervical cysts of second branchial arch. Retrospective study of 14 cases. An Otorinolaringol Ibero Am 28(4):389-99, 2001.

18.R. Nocollas, B. Guelfucci, S. Roman, J. M. Triglia. Congenital cysts and fistulas of the neck. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 55(2): 117-24, 2000.

19.Mahomed, G. Youngson. Congenital lateral cervical cysts of infancy. J Pediatr Surg 33(9): 1413-5, 1998.

20.Taguchi S, Tatsuta K, Ieiri S, Taguci T, Suita S. Efficacy of OK-432 local iniecttion for the treatment of a nenatal branchial cleft cyst: a case report. Pediatr Surg Int 2005 Dec; 21 (12): 1004-6

21.Edmonds JL, Girod DE et all. Third branchial cleft anomalies :avoiding recurrence. Arch Otolar. Head Neck Surg 123:438-444,1997

22.Al-akeely MH, A-Suhaibani YA, Khalid DJ. Noncommunicating thirth branchial cyst. Saudi Med J 2005 Aug; 26(8): 1301-2

23.Burstin PP. Fouth branchial sinus causing recurrent cervical abscess. Aust NZ Surg 67:382-388,2001

24.Nonomura N. Surgical approach to pyriform sinus fistula.Am J Otolaryngol 14:111,1993

25.Shugar MA ,Healey GB. The fourth branchial cleft anomaly. Head Neck Surg 3:72,1980.

26. Lanham PD, Wushensky C. Second branchian cleft cyst mimic: case report. AINR Am J Neuroradiol 2005; Aug 26 (7): 1862-4

27. Ratan SK, Rattan KN, Malhotra N, Sodhi PK, Ratan J. Second branchial cleft cyst with mediastinal extension: the diagnostic challenge. J Otolaryngol 2005 Jun; 34(3): 196-8

Capitolo 10

Cisti dermoidi ed epidermoidi

C. Spinelli, S. Gozzini, G. Giannotti, E. Berti, M. Dòmini

Embriologicamente le **cisti dermoidi** rappresentano elementi ectodermici, che derivano sia da un sequestro di cute lungo la linea di chiusura dell'embrione sia da un errore nella separazione dal tubo neurale[1-7].

Le **cisti epidermoidi** , analogamente alle dermoidi, possono essere congenite o acquisite. Quest'ultime originano spontaneamente dai follicoli piliferi oppure secondariamente a traumi, in cui si verifica un impianto di epidermide nel derma o nel tessuto sottocutaneo.

CISTI DERMOIDI

Le cisti dermoidi solitamente si manifestano nella 2ª e 3ª decade di vita, senza predilezione di genere. Queste cisti si trovano frequentemente nella testa e nel collo, tra queste la sede più comune nei bambini è la parte laterale del sopracciglio.

Tali lesioni possono anche interessare il pavimento orale, il cuoio capelluto, la gabella, la punta del naso, l'orbita ed il palato . Sono state descritte inoltre localizzazioni intracraniche e nel canale spinale oltre a localizzazioni a livello dell'area sacrale, del rafe perineale, dello scroto e della zona prosternale.

Le cisti dell'area cervicale sono frequentemente sulla linea mediana, più spesso soprajoidee o sottomentoniere. Probabilmente appartengono proprio a quest'ultimo gruppo le cisti che originano dall'epitelio degli archi branchiali sulla linea mediana di fusione dell'embrione.

Per la particolare distribuzione e per il fatto che anche loro vanno spesso incontro a fenomeni infiammatori, queste lesioni rientrano in diagnosi differenziale con le cisti del dotto tireo-glosso, specialmente quando si localizzano a ridosso dell'osso joide.

CLINICA

Principalmente le cisti dermoidi del collo appaiono come delle masse mediane, soprajoidee, soffici e rotonde, tipicamente mobili ed isolate dalla cute soprastante.

A differenza delle cisti del dotto tireo-glosso esse non presentano intimo rapporto con l'osso joide e pertanto non si muovono con la protrusione della lingua.

Esse si accrescono lentamente come delle masse indolenti di 1 o 2 cm di diametro ma possono raggiungere i 4 cm ed oltre (12 cm) se non vengono trattate.

Occasionalmente, si può verificare un rapido accrescimento in seguito ad un improvviso incremento della desquamazione.

I segni clinici e l'approccio chirurgico sono influenzati dal rapporto tra la cisti e la muscolatura del pavimento orale. Se la massa è localizzata superficialmente (sotto il muscolo milojoideo), solitamente è presente una tumefazione sotto il mento e la cisti è palpabile dall'esterno. Se le massa è situata tra il muscolo geniojoideo e il milojoideo nello spazio sublinguale, è visibile solo una piccola tumefazione esterna. Queste informazioni sono cruciali per un'ottima strategia pre-operatoria.

Circa il 5% delle cisti dermoidi subiscono una degenerazione maligna verso un carcinoma a cellule squamose.

ANATOMIA PATOLOGICA

Le cisti dermoidi sono lesioni circoscritte e capsulate. Sono rivestite da epitelio squamoso di derivazione ectodermica che contiene un numero variabile di annessi cutanei (ghiandole sebacee, follicoli piliferi e ghiandole sudoripare). Di conseguenza, il lume delle cisti risulta ripieno di un insieme di cheratina, materiale sebaceo e, occasionalmente, di peli. E' molto curioso vedere come le cisti dermoidi del pavimento orale siano eccezionalmente privi di peli se confrontate con quelle di altre sedi.

DIAGNOSI

La diagnosi delle cisti dermoidi cervicali si basa sull'esame istologico. Esse si distinguono dalle epidermoidi grazie alla presenza di annessi cutanei nel contesto della parete cistica: follicoli piliferi o ghiandole sebacee.

Radiologicamente le cisti dermoidi appaiono come masse uniloculari, con una parete abbastanza sottile a sede sottomandibolare o sub-linguare.

All'esame US queste cisti sono solitamente ecogene e spesso non si riesce a capire se esse siano solide o cistiche.

Alla TC la cavità centrale appare ripiena di un materiale fluido omogeneo, ipoattenuante. Può apparire ripieno di "biglie", aspetto legato alla coalescenza del grasso in piccoli noduli nel contesto della matrice fluida. Questo aspetto a "sacchetto di biglie" è virtualmente patognomonico di cisti dermoide in queste sedi.

All'esame TC la cisti può anche apparire eterogenea a causa delle varie componenti germinali. E' possibile ritrovare livelli fluido-fluido con lipidi sovranatanti.

Le immagini alla RM evidenziano il rapporto topografico di queste cisti col muscolo milojoideo nel pavimento orale e agevola la scelta dell'approccio chirurgico.

Per quanto concerne invece le cisti a sede intracranica una radiografia del cranio può evidenziare il difetto, ma può anche apparire normale nel caso in cui la cisti sia situata sopra una fontanella o sopra una sutura non saldata. La TC è essenziale in questi casi ed è consigliabile anche una consulenza neurochirurgia.

TERAPIA

Data la loro tendenza a crescere in dimensione, a rompersi o ad infettarsi, le cisti dermoidi devono essere escisse.

E' importante rimuovere completamente la capsula, ciò diminuisce il rischio di recidiva della lesione.

CISTI EPIDERMOIDI

Le cisti epidermoidi del collo sono rare lesioni congenite e sono molto meno comuni delle cisti dermoidi della testa e del collo. Compaiono più precocemente delle dermoidi, la maggior parte delle lesioni sono evidenti durante l'infanzia.

Le cisti epidermoidi possono essere associate ad infezione da parte del ceppo 60 del papillomavirus.

CLINICA

Le cisti epidermoidi si accrescono lentamente, si formano a partire dalla desquamazione di cellule epiteliali.

Sono lesioni rotonde intradermiche o sottocutanee che cessano di crescere dopo aver raggiunto da 1 ai 5 cm di diametro. La sede cervicale delle cisti epidermoidi è tra le localizzazioni più frequenti insieme alla faccia (Foto 1-2), il cuoio capelluto, il tronco e lo scroto, ma comunque possono localizzarsi in tutte le zone che presentano peli. Talvolta può verificarsi una rottura spontanea della cisti che condiziona un'intensa reazione da corpo estraneo con la formazione di una massa simile ad un ascesso.

Nel collo e nella regione infraclavicolare, le cisti epidermoidi possono essere confuse con residui dell'apparato branchiale.

Cisti preauricolari associate ad un seno sono spesso considerate cisti epidermoidi.

Alcuni pazienti possono avere cisti multiple le quali, soprattutto localizzate sulla faccia e sul cuoio capelluto, fanno pensare alla possibilità di una sindrome di Gardner.

Le cisti possono infettarsi a causa di batteri impiantatisi lungo il piccolo seno talvolta presente. Queste lesioni raramente degenerano in carcinomi a cellule squamose o epidermoidi.

ANATOMIA PATOLOGICA

Le cisti epidermoidi possono essere associate ad un piccolo seno o ad una fossetta cutanea.

Possono essere suddivise in base alla struttura della parete e quindi si hanno **cisti da inclusione** che possiedono un rivestimento epiteliale identico a quello dell'epidermide e contengono cheratina disposta in lamelle stratificate, quindi hanno una consistenza pastosa, sono di color crema e l'odore è simile a quello del formaggio rancido. Si possono avere **cisti pilari** o **trichilemiche** in cui l'epitelio è simile a quello dei follicoli piliferi, senza strato granuloso ed il loro contenuto consiste in una commistione più omogenea di cheratina e lipidi. Lo **steatoma multiplo** consiste di cisti multifocali la cui parete è simile a quella dei dotti sebacei e dalla quale si dipartono numerosi abbozzi di lobuli ghiandolari sebacei; tali formazioni hanno una forte componente ereditaria

DIAGNOSI

Le cisti epidermoidi si presentano ipodense alle scansione TC, mentre alla RM sono ipointense nelle immagini T1-pesate ed iperintense in quelle T2-pesate.

Una cisti epidermoide interamente localizzata entro lo spazio sublinguale può essere difficilmente distinta da altre lesioni cistiche del pavimento orale se ci si basa solo su criteri di diagnostica per immagini.

TERAPIA

Il trattamento di queste lesioni è l'escissione, che spesso può essere fatta in anestesia locale .Al contrario, per le cisti pre-auricolari, dato la loro profonda inserzione alla cartilagine dell'elice si preferisce operare sotto anestesia

Figura 1.10. *Cisti epidermoide sull'arcata sopraciliare destra in bambino di 20 mesi.*

Figura 2.10. *Isolamento della cisti con fuoriuscita del contenuto.*

generale.

La rottura spontanea di qualsiasi cisti e la reazione infiammatoria e l'ascesso ad essa secondarie può richiedere una incisione ed un drenaggio.

Questa modalità di presentazione può aumentare il rischio di recidiva delle cisti dopo l'exeresi e spesso esita in una cicatrice esteticamente peggiore rispetto a quella di un intervento più precoce.

Il trattamento dei seni pre-auricolari asintomatici è controverso, ma certamente l'exeresi può essere eseguita in presenza di una cisti palpabile e di fuoriuscita di materiale dal seno.

Bibliografia

1.K. W. Ashcraft, J. P. Murphy, R. J. Sharp, D. L. Sigalet, C. L. Snyder. Pediatric Surgery. WB Saunders Company, 2000.

2.H. Dudley, D. Carter, R. C. G. Russell. Operative Surgery. Lewis Spitz e H. Homewood Nixot editori, 1988.

3.C. Howell. The sublingual dermoid cyst. Oral Surg Oral Med Oral Path 1985; 59: 578-580

4.T. Hunter, S. Paplanus, M. Chernin. Dermoid cyst of the floor of the mouth: CT appearance. AJR 1983; 141: 1239-1240

5.Kelly K. Koeller, Leonor Alamo, Carol F. Adair, James G. Smirniotopoulos. Congenital Cystic Masses of the Neck: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 19: 121-146, 1999.

6.T. Matsukura, M. Sugase. Identification of genital human papillomaviruses in cervical biopsy specimens: segregation of specific virus types in specific clinicopathologic lesions. Int J Cancer 1995; 61: 13-22

7.Smirniotopoulos, M. Chiechi. Teratomas, dermoids, and epidermoids of the head and neck. RadioGraphics 1995; 15: 1437-1455

Capitolo 11

Fistola tracheo-esofagea isolata

M. Dòmini, C. Spinelli, P. Signoretti, S. Federici

La fistola tracheo-esofagea isolata (FTE) viene di regola impropriamente inclusa come V tipo nella classificazione dell'atresia esofagea (AE), per l'origine embriologica comune che ha con questa malformazione.

In realtà, poichè non v'è in questo caso una vera atresia e l'esofago è intatto e pervio, e visto che sintomatologia, presentazione, morbilità e approccio chirurgico sono completamente differenti dall'AE, sarebbe più corretto considerare questa malformazione una forma a sé stante da trattare isolatamente.

Si tratta di una anomalia rara (circa 3-4% di tutte le forme di AE; più o meno 1: 50000-80000 nati)[1] caratterizzata da una normale anatomia endoluminale dell'esofago, il quale però comunica con la trachea tramite una fistola che abitualmente è in sede cervicale (rarissima la forma intratoracica, eccezionale la doppia fistola cervicale e toracica).

Schematicamente, per renderla più immediatamente comprensibile dal punto di vista descrittivo, viene definita "fistola ad «H»" ma sarebbe più appropriato chiamarla "fistola ad «N»", visto che il tramite fistoloso decorre pressocché sempre obliquamente, dalla trachea distalmente giù all'esofago[1].

Esofago ed albero tracheobronchiale derivano entrambi dal primitivo tubo intestinale superiore, che successivamente dà origine, tramite un processo di suddivisione, alle due formazioni anatomiche distinte: trachea, anteriormente, ed esofago, dorsalmente. Il meccanismo di separazione delle due strutture è ancora oggetto di studio: esistono fondalmentelmente due ipotesi prevalenti. Nella prima si ipotizza un meccanismo di separazione che avviene all'interno del primitivo intestino a partenza da una sacca diverticolare che si forma sulla linea mediana, tra abbozzo tiroideo e stomaco. La seconda ipotesi invece suppone la riflessione a partenza laterale delle pareti del tubo primitivo che si ripiegano su se stesse determinandone la divisione longitudinale dal basso verso l'alto. La separazione avviene a livello della futura carena tracheale e prosegue in direzione cefalica e si completa attorno al 26° giorno di gestazione. Quale che sia il meccanismo embriogenetico implicato è certo che l'eziopatogenesi è da ricondurre ad un alterato processo di suddivisione delle due strutture contigue. Una noxa patogena (insulto ischemico?) durante il processo di sepimentazione determinerebbe una interruzione di continuo nella formazione della parete e poiché la velocità di accrescimento della

trachea è superiore a quella dell'esofago, la parete esofagea verrebbe trascinata da quella tracheale divenendone parte integrante, formando così la fistola tracheo-esofagea[1-2].

SINTOMATOLOGIA

La connessione tra albero bronchiale ed esofago comporta il reciproco passaggio del contenuto delle due strutture: l'aria inspirata può passare liberamente nello stomaco determinandone la distensione, con sopraelevazione del diaframma e correlate difficoltà respiratorie; il latte deglutito, la saliva e il succo gastrico in presenza del fisiologico reflusso gastro-esofageo del lattante possono penetrare in trachea stimolando la tosse, la comparsa di cianosi, provocando bronchiti e broncopolmoniti ricorrenti, batteriche o chimiche. Tale sintomatologia non è in genere eclatante, ma piuttosto subdola, tanto da ritardare spesso di settimane o mesi (talora anni) la diagnosi.

A volte sintomo d'esordio è una marcata distensione addominale dovuta all'aria inspirata, che simula il quadro di un'occlusione intestinale; altre volte invece sono le ripetute infezioni polmonari a indirizzare la diagnosi. In genere i colpi di tosse insorgono prevalentemente durante l'alimentazione, soprattutto quando è liquida che, com'è ovvio, ha una maggior facilità di passaggio attraverso la fistola, spesso di piccole dimensioni. Altro segno è la distensione gastrica intermittente, in occasione di crisi di pianto, quando l'aria transita con maggior facilità dalle vie aeree allo stomaco. Oltre a ciò, la sintomatologia è in genere piuttosto sfumata e fatta perlopiù di cronici accessi di tosse e cianosi ed episodi di infezioni respiratorie ricorrenti e «inspiegabili» a causa delle quali questi bimbi vengono spesso trattati come bronchitici cronici [1-2].

La diagnosi differenziale deve essere posta, oltre che con le forme di infezioni croniche delle vie respiratorie (asma, allergia ad agenti ambientali, fibrosi cistica, discinesia ciliare o bronchiectasie), con la sintomatologia respiratoria da reflusso gastro-esofageo, le stenosi esofagee sia intrinseche che da compressione ab estrinseco, e l'incoordinazione motoria faringo-esofagea.

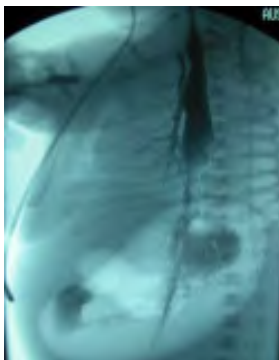
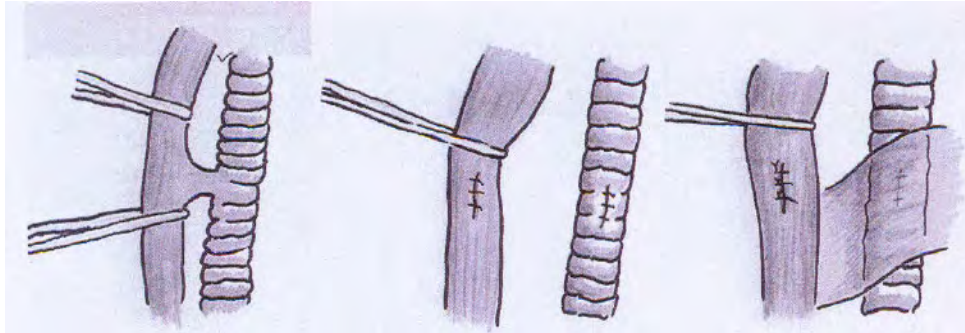



***Figura** 1.11. Neonato con FTE isolata e atresia duodenale associata. Esofagogramma con mdc (iopamiro) e visualizzazione della fistola TE e broncogramma*

***Figura** 2.11 a-b. Stesso paziente; a) Incannulamento della fistola TE e b) visione endoscopica.*

Figura *2.11 a-c. Liberazione del tramite fistoloso T-E e sutura riassorbibile 5/0 - 6/0.*

DIAGNOSI

La diagnosi di FTE non è “difficile”, basta cominciare col sospettarla. A quel punto gli esami strumentali per dimostrarla sono essenzialmente due. Il primo, poco invasivo ma non sempre efficace (circa 40% di mancate visualizzazione, soprattutto in caso di fistole di diametro sottilissimo), è l’*esofagogramma* dopo sommini-strazione di mezzo di contrasto (gastromiro) per os visualizzando bene regione toracica e cervicale (Fig.1.11). Questo può evidenziare il tramite fistoloso, sia direttamente che indirettamente, magari con la dimostrazione del passaggio del mdc nelle vie aeree anche senza aver colto il momento del riempimento della fistola. Il secondo, più preciso e non lascia incertezze, è la *tracheoscopia* che permette di identificare esattamente sede e dimensione della fistola, solitamente in sede cervicale (Fig.1.11b) [1-2]. L’endoscopia esofagea, al contrario, non è altrettanto affidabile, poiché le rugosità dell’esofago non consentono di affermare con certezza che sia o non sia presente un tramite fistoloso.

TERAPIA

La terapia è chirurgica, consiste nella sezione e sutura del tramite fistoloso. Vanno ovviamente suturati entrambi i versanti, esofageo e tracheale.

Il bambino viene posto sul tavolo operatorio con la testa ruotata verso sinistra. Sotto le spalle va posto un telino arrotolato per favorire l’estensione del collo. L’incisione cervicale trasversa destra permette una buona esposizione del tratto cervicale tracheo-esofageo, viene isolato e spostato lateralmente, con una fettuccia di gomma, il fascio vascolo-nervoso del collo. La palpazione del sondino naso-gastrico e del tubo endotracheale facilita in questa fase il riconoscimento di queste strutture. Particolare attenzione viene posta nell’indentificazione e al risparmio del nervo ricorrente. Esofago e trachea vanno liberati ed isolati bene, per almeno 3-4 cm, in modo da ottenere una buona esposizione di tutta la regione. I due visceri sono contigui e talora è difficoltosa l’ identificazione di un vero e proprio tramite fistoloso trattandosi più di parete comune, tuttavia il più delle volte questo può essere trovato e circondato con una fettuccia per trazionarlo in modo da isolarlo meglio. Ottenuta una adeguata liberazione del tramite fistoloso, lo si seziona e si suturano le brecce esofagea e tracheale a punti staccati in materiale riassorbibile 5-0 o 6-0 (Fig. 2.11-a-b). La linea di sezione dovrà essere ovviamente lungo l’asse longitudinale di entrambi i visceri per far sì da prevenire una stenosi cicatriziale, più probabile se la sutura è lungo la circonferenza del viscere (Fig.2.11-b). La principale complicanza di questo intervento è la recidiva

con riformazione della fistola, e questo è tanto più a rischio quanto più le due suture si affrontano. Perciò si cerca, se possibile, di interporre del tessuto tra i due visceri a livello delle due suture, in particolare si usa un lembo di fascia prevertebrale, fatta ruotare appositamente (Fig2-c). Fistole che abbiano localizzazione toracica vengono trattate alla stessa maniera ma tramite toracotomia destra, così come le rarissime doppie fistole, toracica e cervicale, che necessitano di un doppio approccio[3].

In letteratura sono segnalati approcci alterenativi, che riportano la chiusura delle FTE mediante tecniche endoscopiche, quali l'impiego del laser in corso di broncoscopia, per "bruciare" la mucosa, o semplicemente "brasing" della mucosa del tratto fistololoso provocandone poi l'obliterazione con iniezione di colla di fibrina (Glubran, Tissucol). Nessuna di queste tecniche però si è rivelata equivalente all'atto chirurgico tradizionale[4].

Negli ultimi anni più Autori riportano la correzione per via toracoscopica dell'atresia esofagea con FTE[5-6]. L'approccio toracoscopico extrapleurico[6] ha permesso di riprodurre anche in chirurgia mini-invasiva quanto viene abitualmente eseguito a cielo aperto, facendo cadere le ultime obiezioni di coloro che permangono si mostravano a tutt'oggi scetticismo nei confronti delle nuove tecnologie.

La localizzazione abitualmente in sede cervicale rende assai ardua e meno immediata l'applicazione della videochirurgia nella correzione della FTE isolata, tuttavia nei rari casi di localizzazione toracica questa può essere agevolmente utilizzata[7,8].

Bibliografia

1. Lima M, Dòmini M, Ruggeri G. Atresia dell'esofago e fistola tracheo-esofagea. In: Dòmini R, Lima M."Chirurgia delle malformazioni digestive". Piccin Ed. Padova, 145-167, 1993.

2.Crabbe DCG, Kiely EM, Drake DP,Spitz L. Management of the isolated tracheo-oesophageal fistula.Eur. J. Pediatr. Surg. 6, pp. 67-69, 1996.

3. Spitz L. H-type tracheoesophageal fistula. In: Rob & Smith's «Operative Surgery» - Spitz L., Coran A.: "Pediatric Surgery". Chapman & Hall Medical, London, 124-131, 1995.

4.Bhatnagar V, Lal R, Sriniwas M, Agarwala S, Mitra DK. Endoscopic treatment of tracheoesophageal fistula using electrocautery and the Nd:YAG laser. J Pediatr Surg. 34, pp. 464-467, 1999.

5.Rothenberg SS. Thoracoscopic repair of esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula. Semin Pediatr Surg. 14(1):2-7, Feb 2005.

6.Kuo Jen Tsao, Hanmin Lee. Extrapleural thoracoscopic repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula.Pediatric Surgery International, Volume 21, Issue 4, Pages 308 - 310. Apr 2005.

7. Thoracoscopic ligation of a tracheoesophageal H-type fistula in a newborn. Aziz, F. Schier J Pediatr Surg, Vol 40 (6), 35-36, 2005.

8. Spinelli C. Le malformazioni dell'intestino primitivo. Piccin eds, Padova, 2002

PARTE III[a]

Le tumefazioni neoplastiche

Le neoplasie cervicali primitive oncoematologiche

Emangiomi e malformazioni vascolari propriamente dette

I linfangiomi

Neuroblastoma e sarcomi dei tessuti molli del collo

Patologia tiroidea e paratiroidea

Il nodulo tiroideo
Patologia benigna tiroidea
Carcinoma differenziato della tiroide
Carcinoma midollare della tiroide sporadico e familiare e MEN
Patologie delle paratiroidi

Lipoblastoma e lipoblastomatosi

Pilomatricoma

Neoplasie timiche

Capitolo 12

Le neoplasie cervicali primitive oncoematologiche

M. Nardi, G. Casazza, M. Baisi, C. Favre, P.A. Macchia

In età pediatrica le masse cervicali di origine neoplastica sono rare, a differenza dell'età adulta, in cui la maggior parte delle neoformazioni del collo sono costituite da metastasi linfonodali.

Tuttavia, nell'ambito delle neoplasie del bambino, la sede cervicale è coinvolta con elevata frequenza: si valuta infatti che il 25% dei tumori maligni si localizzi al collo. Tra questi, al primo posto figurano i linfomi, seguiti dai sarcomi (rabdomiosarcoma, fibrosarcoma) e da neoplasie neurogene (neuroblastoma, ganglioneuroma).

LINFOMI

I linfomi costituiscono oltre il 55% delle neoplasie maligne cervicali del bambino.

Nelle forme primarie del collo sono interessati prevalentemente i linfonodi cervicali alti, mentre la presenza di adenomegalie cervicali basse è di solito indicativa di un contemporaneo coinvolgimento mediastinico.

Di fronte ad un bambino che presenta una linfoadenomegalia, alcuni segni clinici devono essere tenuti presenti nella diagnosi differenziale tra una forma reattiva, flogistica ed una sospetta neoplasia. Innanzitutto, come sopra accennato, importante è la **sede** della massa linfonodale: una localizzazione anteriore rispetto al corpo del muscolo sternocleidomastoideo, o anteriore bassa risultano sospette.

L'**entità**, la **consistenza** e la **mobilità** ci potranno indirizzare ulteriormente : apprezzare una massa di più linfonodi confluenti , di consistenza aumentata rispetto al normale, o gommosa, ipomobile o fissa deve indirizzare all'esecuzione di ulteriori accertamenti diagnostici.

Il **dolore** spontaneo e la **dolorabilità,** e la presenza di altri segni di flogosi (rossore della cute sovrastante, calore) appaiono al contrario tranquillizzanti.

Tuttavia, non sempre la clinica è sufficiente a dirimere un dubbio diagnostico, e a questo scopo estremamente utili possono essere i reperti di esami strumentali. In particolare l'ecografia ci fornisce informazioni molto suggestive sui linfonodi interessati , relative alla forma, alla struttura, alla presenza di necrosi o calcificazioni, alla eventuale invasione perinodale . Il dato ecodoppler ci fornisce informazioni relative alla vascolarizzazione linfonodale. Se ne distinguono diversi pattern, alcuni dei quali abbastanza caratteri-

C. Spinelli: Tumefazioni e malformazioni del collo in età pediatrica. Piccin eds Padova, 2006

stici.

Si considera che le linfoadenopatie cervicali di origine neoplastica abbiano nel 78% un pattern ecodoppler di tipo non-ilare, mentre le forme reattive benigne hanno nell'83% dei casi un pattern avascolare o ilare .

Nel caso di sospetto di un linfoma, dirimente per la diagnosi è la biopsia linfonodale. L'esecuzione di un agoaspirato, al contrario, non è indicata, sebbene più agevole, in quanto non consente di ottenere una quantità di tessuto adeguata ai diversi studi biologici indispensabili per l'inquadramento diagnostico.

LINFOMA DI HODGKIN

Il linfoma di Hodgkin ha una bassa incidenza nel bambino: soltanto il 4% di tutti i casi si verifica prima dei 10 anni di età e l'11% nella fascia compresa tra gli 11 ed i 16 anni. E'estremamente raro nei bambini di età inferiore ai 5 anni. La localizzazione cervicale è tra le sedi più frequenti, e si caratterizza per la presenza di una linfoadenopatia indolente, persistente per oltre 3-6 settimane, in assenza di infezione identificabile nelle aree di drenaggio della stazione linfatica interessata (prime vie aeree, orecchio etc.). L'esame obiettivo evidenzia una formazione a "pacchetto", costituita da più linfonodi conglomerati tra loro, che palpatoriamente presentano una caratteristica consistenza "gommosa" e che, sebbene generalmente non dolenti, possono risultare talvolta dolorabili, specie se l'aumento di volume è stato rapido.

Nel 20-30% dei casi sono presenti sintomi sistemici, costituiti da febbre > 38°C, perdita di oltre il 10% del peso corporeo e sudorazione notturna nei 6 mesi precedenti la diagnosi. In base all'assenza o alla presenza di 1 o più di questi sintomi, si identificano rispettivamente le categorie A e B , a decorso più o meno favorevole.

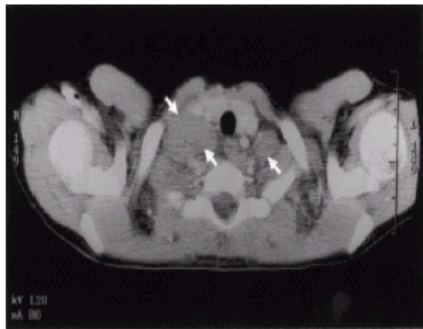
La diagnosi si fonda sul referto della biopsia linfonodale. Il quadro istologico del linfoma di Hodgkin è unico tra i linfomi, in quanto la popolazione cellulare neoplastica costituisce meno dell'1% del totale. La maggioranza delle cellule presenti è infatti composta da un infiltrato infiammatorio (istiociti, plasmacellule, linfociti, eosinofili, neutrofili) e da fibrosi. Dirimente per la diagnosi è la presenza delle cellule di Reed-Stemberg , che, insieme a elementi di origine linfocitaria e istiocitaria, costituisce la cellula maligna del linfoma di Hodgkin e che è responsabile del rilascio di citochine, che a loro volta inducono fenomeni infiammatori e fibrotici.

I 4 classici sottotipi istologici della classificazione di Rye del linfoma di Hodgkin (prevalenza linfocitaria, cellularità mista, deplezione linfocitaria, sclerosi nodulare) hanno, nel bambino, un significato prognostico molto meno evidente rispetto all'adulto. Il sottotipo a sclerosi nodulare è il più frequente , riscontrato nel 70% degli adolescenti, ed interessa tipicamente i linfonodi laterocervicali inferiori e sovraclaveari, oltre al mediastino.

Una definizione accurata dell'estensione di malattia è essenziale per l'applicazione di un adeguato programmma terapeutico. Ad una precisa anamnesi e ad un accurato esame obiettivo (altre stazioni linfonodali!) farà seguito una serie di accertamenti strumentali. La valutazione si avvale, a livello toracico ed addomino-pelvico, di TAC e/o RMN (figura 1). Negli ultimi anni la scintigrafia con Ga^{67}, molto sensibile ma non altrettanto specifica, si è dimostrata utile soprattutto nella valutazione delle localizzazioni sopradiaframmatiche e nel loro follow-up. Più recentemente è stata introdotta, tra le modalità di staging del linfoma di Hodgkin, la PET (tomografia ad emissione di positroni), che si configura come particolarmente promettente (vedi capitolo 7).

Il trattamento del linfoma di Hodgkin in età pediatrica è oggi orientato al raggiungimento del massimo risultato impiegando il minimo carico terapeutico efficace. In particolare, negli stadi localizzati che abbiano conseguito una remissione completa di malattia con 3 ci-

cli di chemioterapia non è prevista l'esecuzione di radioterapia. Ciò ha lo scopo di limitare le sequele a distanza, considerato che oltre il 90% dei bambini con linfoma di Hodgkin I-II stadio A raggiunge la guarigione.

***Figura 1.12**. Linfoma di Hodgkin. TC assiale mostrante multiple linfoadenopatie cervicali sinistra e una massa linfomatosa a destra.*

LINFOMA NON-HODGKIN

I linfomi non-Hodgkin costituiscono il 7-10% di tutte le neoplasie del bambino. L'incidenza aumenta progressivamente dopo il secondo anno di età, per raggiungere un picco tra i 7 e gli 11 anni. I linfomi non-Hodgkin pediatrici si differenziano da quelli dell'adulto per caratteristiche genetiche, biologiche e cliniche. Si tratta infatti quasi esclusivamente di forme ad alto grado di malignità, a rapida evoluzione e con tendenza alla disseminazione al di fuori della sede di origine. Le localizzazioni extralinfatiche sono molto più frequenti rispetto all'adulto, e correlano strettamente con l'immunofenotipo (localizzazioni addominali estese nei linfomi a cellule B, interessamento toracico nei linfomi T).

I linfonodi cervicali sono per lo più coinvolti secondariamente, in associazione con proliferazioni linfomatose a livello dell'anello di Waldeyer o a interessamento mediastinico.

La linfoadenopatia cervicale ha un accrescimento molto più rapido rispetto al linfoma di Hodgkin, con più linfonodi confluenti, di consistenza teso-elastica o francamente dura, ipomobili sui piani profondi. Spesso sono coinvolti diversi gruppi di linfonodi del collo, bilateralmente (Fig.3.12).

L'estrema aggressività di queste forme fa sì che alla diagnosi il paziente si possa presentare in una situazione critica. Nel 50-70% dei casi è presente una massa mediastinica, con rischio di compressione tracheale, distress respiratorio, possibile quadro di "sindrome della vena cava".

La diagnosi, bioptica, si avvale di una caratterizzazione istologica, immmunologica, citogenetica e molecolare. Dal punto di vista istologico i linfomi non-Hodgkin del bambino rientrano in 3 categorie, ciascuna delle quali si associa ad un particolare immunofenotipo, alla presenza di peculiari alterazioni citogenetiche e di markers molecolari, oltre che ad un quadro clinico caratteristico.

1) *Linfoma linfoblastico*: rappresenta il 30% dei casi , ed è costituito da cellule indistinguibili da quelle di una leucemia linfoblastica acuta. Nel 90% dei casi origina da elementi immaturi della linea T, mentre meno del 10% deriva da elementi B linfocitari. I linfomi linfoblastici T colpiscono con massima frequenza adolescenti, con localizzazione ai linfonodi sovradiaframmatici e al mediastino, mentre nei linfoblastici B prevalgono le localizzazioni extra-linfatiche (osso, cute, tessuti molli). In questo caso anche la localizzazione cervicale è più spesso non linfonodale, ma cutanea.

Dal punto di vista istopatologico, il linfoma linfoblastico è caratterizzato da una proliferazione di linfoblasti medio-grandi, le cui caratteristiche corrispondono ad elementi definiti come L1 o L2 secondo la classificazione FAB. Il 90% dei linfomi linfoblastici risultano positivi per l'enzima nucleare terminal deossinucleotidil transferasi (TdT), mentre tutti gli altri linfomi non-Hodgkin sono TdT negativi. L'immunofenotipo , T o B, si caratterizza per un grado variabile di maturazione. L'analisi citogenetica evidenzia, nei linfomi

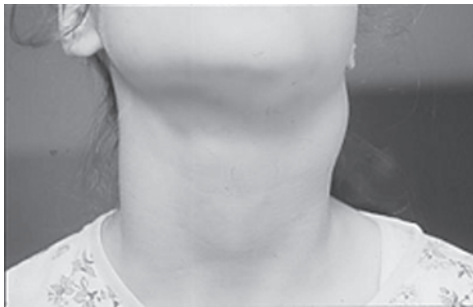



Figura 2.12.Bambina di 6 anni, grossolana massa linfomatosa laterocervicale sinistra.

proliferazione di elementi B maturi, che istologicamente presentano un elevato rapporto nucleo-citoplasmatico, nucleo a cromatina particolarmente lassa, con nucleoli multipli, e citoplasma intensamente basofilo. Sono presenti inoltre macrofagi, contenenti debris nucleari delle cellule neoplastiche. L'insieme costituisce un quadro abbastanza caratteristico, a "cielo stellato". All'immunofenotipo si rileva positività per immunoglo-

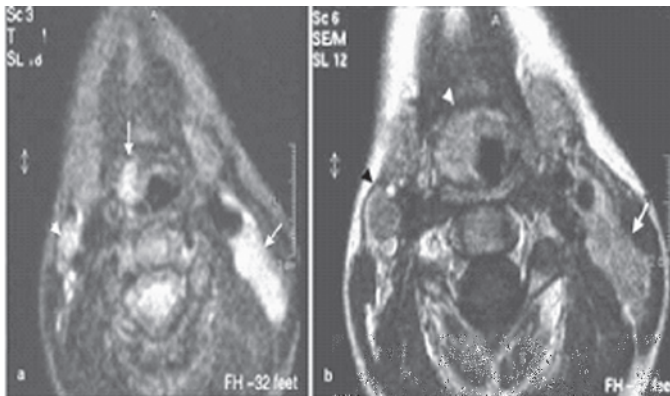



***Figura 3.12**. Grossolana massa linfomatosa laterocervicale sinistra, posteriormente ai grossi vasi del collo (a). All'esame TC, presenti anche localizzazioni controlaterali e all'ipofaringe (b).*

linfoblastici T, anomalie che coinvolgono i siti del TCR (T Cell Receptor). Le più frequenti alterazioni cromosomiche comprendono inv^{14}(q11;q32), e delezioni o traslocazioni che coinvolgono i cromosomi 9,10 e 11. Nei linfomi linfobalstici B è invece frequente la $t^{1;19}$, con fusione del gene E2A sul cr.19 con il gene PBX1sul cr 1.

2) *Linfoma di Burkitt* : costituisce il 40-50% del totale dei casi di linfoma non Hodgkin pediatrici ed è ritenuto essere la neoplasia in assoluto a più rapido accrescimento. La localizzazione isolata ai linfonodi del collo è inusuale, così come l'interessamento tonsillare con secondaria linfoadenopatia. Infatti, il quadro clinico caratteristico del linfoma di Burkitt è una estesa localizzazione addominale, eventualmente con ascite. Il linfoma di Burkitt si caratterizza per la buline di superficie, per lo più IgM. A livello molecolare i geni che codificano per le immunoglobuline sono sempre riarrangiati. L'alterazione citogenetica peculiare è la $t^{8;14}$, più raramente è presente la $t^{8;2}$ o $t^{8;22}$. In tutte e tre queste condizioni, si verifica la giustapposizione dell'oncogene c-myc a sequenze della regione costante delle immunoglobuline, con conseguente deregolazione della proliferazione cellulare.

3) *Linfoma a grandi cellule anaplastiche*: Ha una incidenza inferiore ai precedenti (< 10%) e a differenza degli altri linfomi non-Hodgkin, questa neoplasia tende a presentare un accrescimento lentamente progressivo, talvolta con un andamento a "va e vieni", con temporanee riduzioni di volume seguite da nuovi incrementi. Spesso si associano sintomi sistemici (febbre, perdita di peso).

Prevalgono le localizzazioni linfonodali su quelle extralinfatiche, che interessano per lo più la cute ed il polmone. Queste ultime localizzazioni, insieme all'interessamento mediastinico o splenico, hanno un significato prognostico sfavorevole. La diagnosi si basa, oltre che su caratteristiche morfologiche, sulla espressione, nel tessuto tumorale, dell'antigene CD30 (Ki-1), EMA e del recettore per IL2. La traslocazione t[2;5] (p23;q35) è presente in oltre l'80% dei casi, e può essere oggi facilmente evidenziata con metodiche PCR e immunoistochimiche.

4) *Linfoma a grandi cellule B* : Costituisce meno del 10% dei linfomi non-Hodgkin del bambino, aumentando per frequenza a partire dall'adolescenza fino all'età adulta.

La localizzazione cervicale isolata non è tipica, in quanto le sedi interessate da questo tipo istologico sono l'osso, l'addome, il mediastino.

La valutazione iniziale di un linfoma non-Hodgkin cervicale comprende, una volta ottenuto il referto bioptico, l'esecuzione di un aspirato midollare (2 sedi) e di una biopsia osteomidollare, per escludere una infiltrazione tumorale, che è presente in circa il 20% dei casi. La stadiazione comprende inoltre un esame del liquor ed esami strumentali necessari per valutare l'estensione della malattia (scintigrafia scheletrica, ecografia,TAC). Tra gli esami ematochimici più significativi figura il dosaggio della LDH, che costituisce un fattore prognostico sfavorevole se superiore a 500 UI/L.

Il trattamento dei linfomi non-Hodgkin varia con lo stadio, l'immunofenotipo, l'istotipo.

Nelle localizzazioni cervicali isolate, in cui quindi si configura uno stadio I-II, gli attuali protocolli prevedono un trattamento chemioterapico breve, intensivo. La radioterapia non ha invece un ruolo nel trattamento di prima linea. Con questo tipo di approccio si è ottenuto negli ultimi anni un sostanziale miglioramento della prognosi di questi pazienti, per i quali si sono raggiunte percentuali di sopravvivenza libera da malattia a lungo termine dell'80-90%.

Bibliografia

1.Cunningham MJ, Myers EN et al: Malignant tumors of the head and neck in children: a twenty-year review. Int J Ped Otorhinolaryngol 13: 279-292, 1987.

2.Imhof H, Czerny C et al : Tumors and tumor-like lesions of the neck: from childhood to adult. Eur Radiol 14: L155-L165, 2004.

3.Moukheiber AK, Nicollas R et al: Primary pediatric neuroblastic tumors of the neck. Int J Ped Otorhinolaryngol 60: 155-161, 2001.

4.Pizzo PA, Poplack DG (Eds): Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott Williams and Williams, Philadelphia, 2002.

5. Swischuk LE, John SD: Neck masses in infants and children. Radiol Clin North Am 35: 1329-1340, 1997.

6. Kurkington JRA, Peterson A et al: Neck masses in children. Br J Radiol 78: 75-85, 2005.

Capitolo 13

Emangiomi e malformazioni vascolari propriamente dette

C. Spinelli, P. Signoretti, M. Dòmini,
M. Messina, Ar. Bertocchini

Le anomali vascolari rappresentano un gruppo estremamente eterogeneo di anomalie dell'apparato vascolare, caratterizzate da alterazioni morfo-strutturali e/o funzionali di varia natura, gravità ed estensione che possono interessare ogni tipo di vaso, ematico e linfatico, di qualunque distretto anatomico.

A dispetto della loro incidenza ancora oggi queste patologie sembrano essere poco conosciute, spesso di conseguenza vengono diagnosticate tardivamente ed etichettate impropriamente con nomenclature superate che sono per lo più retaggio dell'immaginario popolare (voglia a fragola, macchia a vino di Porto, bacio della cicogna o dell'angelo) oppure etichettate con terminologie cliniche che però poco hanno a che vedere con il reale substrato anatomo-patologico (angioma tuberoso, cavernoso, cirsoide) o con eponimi di valore piu che altro storico (Sindrome di Klippel-Tranaunay, Sturge-Weber, ecc..).

Le anomalie vascolari, pertanto, costituiscono un problema di grande rilevanza medica e sociale, anche perchè si tratta spesso di patologie invalidanti che si manifestano in età pediatrica o giovanile.

La loro eziopatogenesi è su base genetica multifattoriale e, in relazione a questa, sono in corso studi genetici atti a valutare il ruolo di anomalie cromosomiche sulla alterazione dei fattori angiogenetici che regolano lo sviluppo dei vasi nel corso dell'embriogenesi.

L'incidenza globale delle malformazioni vascolari non è nota, ma ha manifestato la tendenza ad un graduale aumento negli ultimi dieci anni.

Nella maggioranza dei casi, si tratta di forme sporadiche che si manifestano in soggetti con anamnesi familiare negativa. Sono note tuttavia forme ereditarie con interessamento di diversi membri della stessa famiglia in più generazioni successive[1-4].

CLASSIFICAZIONE

La classificazione delle anomalie vascolari è ancora oggi fonte di notevole controversie e difficoltà a causa della eterogeneicità delle lesioni e della confusione terminologica generata in passato. Un corretto inquadramento di queste anomalie è indispensabile per un razionale percorso diagnostico terapeutico. In occasione dell'XVI° Workshop dell' International Society for Study[1] of Vascolar Anomalies fu approvata una classificazione semplice che correlava criteri biologici a crite-

ri istologici ed emodinamici. Le anomalie vascolari venivano classificate in Tumori vascolari (emangiomi) e Malformazioni Vascolari propriamente dette (capillari,venose, artero-venose e linfatiche oltre a quelle complesse e combinate (tabella 1.13).

Alla base di tale classificazione vi era stata la ricerca fondamentale di Mulliken e Glowacki[1] pubblicata nel 1982 sulle differenti caratteristiche citologiche ed evolutive degli emangiomi nei confronti delle malformazioni vascolari. Grazie a tecniche istochimiche sulla cinetica cellulare si dimostrò che gli angiomi, quelli veri, sono caratterizzati da una accelerata angiogenesi e conseguente formazione di neocanali vascolari costituiti da capillari e sinusoidi a contenuto ematico ad alto flusso. Dopo una fase proliferativa gli emangiomi quasi costantemente vanno incontro ad una involuzione spontanea, fase che può perdurare per diversi anni prima di completarsi lasciando esiti più o meno vistosi. Le malformazioni, invece, crescono in modo proporzionale alla crescita corporea. Tale crescita in certi casi è modulata da eventi traumatici o fattori ormonali.

Tabella 1.13. *Classificazioni delle malformazioni vascolari.*

T. Vascolari	Emangiomi Emangioendoteliomi Emangiopericitomi
M. Vascolari propriamente dette	A basso flusso *- capillari* *- linfatiche* *- venose* *- complesse E combinate* Ad alto flusso *- artero venose* *- fistole artero-venose* *- ectasie, aneurismi*

TUMORI VASCOLARI

EMANGIOMI

Gli emangiomi sono neoplasie benigne dell'endotelio capillare che compaiono generalmente entro poche settimane dalla nascita.

Risultano essere i tumori benigni più comuni nell'età pediatrica, essendo riscontrati nel 10-12% dei neonati ed in percentuali ancora più alte nei prematuri (fino al 20%), soprattutto in quelli che pesano meno di 1500g.

Si osserva una marcata prevalenza nel sesso femminile ed una propensione per la razza bianca.

Oltre il 50% degli emangiomi interessa testa e collo e la distribuzione probabilmente è in rapporto con le linee di fusione e con i metameri faciali. La localizzazione anatomica è indicata come fattore maggiore alla base di complicanze quali interessamento delle vie respiratorie, ulcerazioni, cicatrici permanenti.

Benchè membri della stessa famiglia ne siano affetti, gli emangiomi non sembrano ereditari.

CLASSIFICAZIONE

Esistono due tipi di classificazione degli emangiomi, una anatomo-patologica ed una clinica.

La prima, suddivide gli emangiomi in:

- *forme sottocutanee*: caratterizzate da uno sviluppo prevalentemente tangenziale nello spessore dei tegumenti
- *forme tuberose*: in cui si osserva una crescita esofitica in rilievo rispetto al piano cutaneo
- *forme miste*: in cui si riscontra sia una componente ipodermica che una componente tuberosa superficiale.

La seconda, classifica questi tumori benigni in:

- *emangiomi superficiali* o *capillari* che si presentano clinicamente con l'aspetto caratteristico "a fragola". Sono generalmente normali o di colorito rosso lucido alla nascita. Tuttavia, entro i primi mesi di vita c'e un notevole sviluppo vascolare che determina la comparsa di una colorazione rosso vivo ed una

***Figure 1.13**. Evoluzione clinica di emangioma sopraciliare destro sino alla scomparsa.*

netta rilevanza rispetto alla superficie cutanea circostante. Le lesioni sono molli, compressibili e generalmente variano da 0,5 a 4 cm di dimensione, benchè possano essere più grandi.

- *emangiomi profondi* che si presentano come tumori ricoperti di cute normale, pertanto la diagnosi è affidata agli US.

I vasi che includono questi emangiomi, detti anche cavernosi, sono localizzati in profondità rispetto alla superficie cutanea ed appaiono di colorito bluastro. La lesione, i cui bordi sono generalmente indistinguibili, sembra una massa pastosa solo parzialmente compressibile. Quando sono localizzati in posizione declivi, gli emangiomi cavernosi si allargano e si riempiono di sangue (un dato che permette di distinguerli clinicamente dai linfangiomi).

- *emangiomi misti* quando si presenta un emangioma superficiale associato ad uno profondo. In questo caso vengono interessati il derma ed il sottocute e la lesione è caratterizzata da aspetti clinici sia dell'una che dell'altra lesione. Anche gli emangiomi misti sono comuni[5-14].

CLINICA

A parte quelli riscontrabili nei neonati prematuri e i rari casi di emangiomi congeniti, un emangioma di regola si sviluppa come una lesione cutanea piana spesso irrilevante (sotto forma di chiazza teleangectasica o bluastra) iniziando il proprio ciclo evolutivo dopo qualche settimana dalla nascita.

Si possono individuare in questo ciclo tre fasi fondamentali: la prima fase *proliferativa* si esaurisce di regola poco dopo i primi 12 mesi, la seconda fase, *involutiva,* è più lenta e variabile, protraendosi in alcuni casi fino a 6-7 anni, la terza *fase* è quella degli *esiti* caratterizzati dalla presenza di escrescenze fibrose, aree di cute teleangectasica o ipopigmentata o atrofica.

Durante la fase proliferativa alcuni indicatori ematici testimoniano l'accelerata angiogenesi: *basic fibroblast growth factor* (bFGF) e *vascular endothelial growth factor* (VEGF).

E' raro che gli emangiomi siano già presenti al momento della nascita (emangiomi congeniti o intrauterini) ed in tal caso sono diagnosticabili, se voluminosi, con l'ECO fetale.

Per gli emangiomi *congeniti* la fase proliferativa si esaurisce di regola nel grembo materno: anche gli angiomi piu voluminosi andranno perciò incontro a regressione nel giro

di qualche settimana o qualche mese. Di solito quelli cutanei compaiono nelle prime due settimane di vita, quelli sottocutanei o viscerali si manifestano, in genere, dopo il 2º o 3º mese. Raggiungono un plateau di crescita fino all'età di un anno e poi hanno una tendenza alla regressione (cambio di colore, massa meno tesa) che può proseguire fino all'età di 5-10 anni.

L'evoluzione naturale degli emangiomi *rilevati* è la crescita rapida per circa 1 anno, seguita da un periodo di stasi durante il quale la lesione rimane delle stesse dimensioni. Questa fase è poi seguita da un periodo di lenta involuzione. Il 50% degli emangiomi rilevati scompare all'età di 7 anni, il 90% scompare a 9 anni. Nel 40% dei casi la cute soprastante la pregressa lesione mostra una ridondanza moderata e teleangectasie.

Recentemente sono stati distinti due diversi tipi di emangiomi congeniti: i RICH (acronimo di Rapidly Involuting Congenital Hemangioma) e i NICH (Non Rapidly Involuting Congenital Hemangioma) ; i primi presentano le caratteristiche tipiche degli angiomi che hanno già subito un'involuzione (chiazza cutanea chiara contornata da teleangectasie), i secondi tendono a crescere con il bambino[16,17].

COMPLICANZE

Anche se nella maggior parte dei casi gli emangiomi vanno incontro ad una completa restituito ad integrum, in alcuni casi possono presentare complicanze più o meno gravi, soprattutto in relazione alla loro localizzazione, alla loro dimensione e alle loro caratteristiche anatomo-patologiche.

Gli emangiomi in sede laringea o sottoglottica, possono determinare ostruzione delle vie aeree; quelli in sede periorbitale, alterazioni visive come ambliopia ed emianopsia; quelli localizzati a livello del canale uditivo esterno possono determinare disturbi dell'udito.

Nelle forme giganti a rapido accrescimento multifocali, può manifestarsi una porpora trombocitopenica: si configura in tali casi la cosiddetta sindrome di Kasabach-Merrit, caratterizzata da una grave diatesi emorragica.

Infine i grandi emangiomi facciali possono rientrare nella Sindrome P.H.C.E. (acronimo proposto da Frieden e coll. [18] che indica una rara e devastate sindrome neonatale caratterizzata da malformazione encefalica (della fossa posteriore, emangiomi estesi del volto, anomalie arteriose e carotidee extra e intracraniche e/o aortiche (coartazione) e anomalie oculari; può essere asociata alla sindrome di Dandy-Walker (espansione cistica del IV ventricolo, disgenesia cerebellare, atresia del forame di Magendie con idrocefalo e macrocrania), talora è associata a emangiomi intracranici. La presenza di emangiomi della regione temporo-mandibolare e/o oculari deve far sospettare una PHACE (fig. 2.13), in tal caso è d'obbligo uno studio RM cerebrale e angioRM per la visione contrastografica dell'aorta e dei vasi epiaortici.

L'*emangiomatosi multipla neomatale*, caratterizzata da una disseminazione di piccoli angiomi evidenti su tutta la superficie cutanea, che solitamente si associa a interessamento epatico e di altri organi (encefalo, polmone, intestino), è legata alla possibilità di complicanze emorragiche gravi viscerali e/o scompenso cardiaco [19].

Figura 2,13.*PHACE, aspetto clinico.*

Figure 3 a, b, c,13*.Emangioma della regione cervico-dorsale. RM con mdc, evidenzia area pluriconcamerata del diametro di 4-5 cm al passaggio cervico-dorsale sulla linea mediana.*

DIAGNOSI

La diagnosi degli emangiomi è quasi sempre clinica, basandosi sulle caratteristiche semeiologiche e soprattutto sulla storia naturale della lesione. Il doppler e l'eco-doppler sono esami comunque utili nei casi in cui occorra differenziare una tumefazione angiomatosa da una malformazione venosa o da un linfangioma. Gli esami angiografici non aggiungono nulla, mentre il ricorso alla RM è raccomandabile negli emangiomi più problematici come quelli laringei che possono interferire con la funzione respiratoria o quelli epatici che, per il loro volume ed il conseguente shunt, possono causare un sovraccarico cardiaco.

A proposito di emangiomi epatici, è opportuno segnalare che essi si associano di regola agli emangiomi cutanei solo nella cosiddetta emangiomatosi multipla miliariforme, rarissima sindrome nella quale la cute del neonato e disseminata da piccoli angiomi: pertanto, per il solo riscontro di un singolo emangioma a fragola o tuberoso, non ha molto significato eseguire nel neonato sistematicamente ecografie epatiche (o cerebrali).

Diagnosi prenatale

Gli emangiomi possono condizionare in molti casi la sopravvivenza del nascituro sia nel corso della vita fetale, sia al momento del parto, sia nel periodo postnatale.

Gli emangiomi congeniti, i soli identificabili nel feto, rappresentano una percentuale minima degli emangiomi che, com'è noto, si sviluppano durante le prime settimane di vita.

Una corretta diagnosi prenatale può consentire opportune procedure terapeutiche sul feto o sulla madre ed inoltre può informare i genitori sulla presenza del difetto vascolare congenito, più o meno grave, compatibile o meno con la sopravvivenza, che può richiedere un complesso percorso terapeutico per la correzione.

La diagnosi prenatale (a partire dal 2º trimestre) si basa in prima battuta sulle tecniche ecografiche ed in seconda istanza sulla RMN.

ECO-color Doppler

L'Eco-Color Doppler è l'indagine di diagnostica strumentale non invasiva di più rapida e semplice esecuzione in pazienti portatori di angiomi e malformazioni vascolari.

I dati ottenuti dall'indagine Eco-Color Doppler risultano fondamentali sia per la pianificazione di ulteriori indagini diagnostiche di approfondimento, anche invasive, che per l'anticipazione del successivo programma terapeutico.

Per quanto concerne l'impiego clinico, il ruolo della diagnostica non invasiva appare decisivo nel differenziare gli emangiomi nelle fasi proliferativa ed involutiva.

Nel caso degli emangiomi l'Eco-Color Doppler fornisce utili informazioni sulla loca-

***Figure 4 a, b.13**. a) Emangioma emifaccia destra, complicato con CID e trattato con terapia medica ed eparina, b) guarigione clinica.*

Figure 5 a, b.13.
Emangiomi deturpanti del volto.

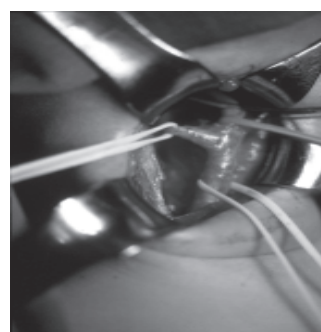
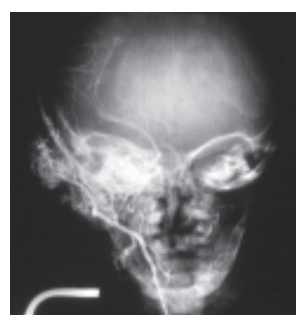
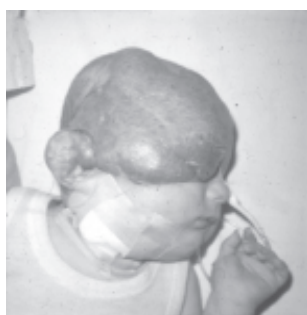



***Figure 6 a,b,c,d.13**. a) Voluminosa emangioma (PHACE) temporo-frontale sinistro b) angiografia che documenta la ricca vascolarizzazione a partenza da un dell'arteria facciale sinistra (ramo della carotide esterna), c), immagine operatoria di isolamento e legatura della carotide esterna sinistra, d) stesso paziente a sei mesi dall'intervento chirurgico con pressochè guarigione clinica.*

lizzazione dei vasi afferenti (a conformazione generalmente radiale) e nella definizione della profondità della massa.

Alcuni Autori sottolineano l'importanza della densità dei vasi per la valutazione dell'evoluzione dell'emangioma.

Si ricordi infatti che, nella fase proliferativa

di rapido accrescimento, sono visualizzabili un'alta densita di vasi (>5 vasi/cm~), un elevato picco sistolico (>2 kHz) ed un elevato flusso diastolico con aspetti emodinamici del tutto sovrapponibili alle fistole artero-venose.

Nelle fasi involutive, la lesione diminuisce di volume così come la densità dei vasi decresce sensibilmente, pur mantenendo caratteri emodinamici peculiari ad elevato flusso sisto-diastolico nei vasi residui.

Risonanza Magnetica

L'aspetto degli emangiomi alla RM varia molto a seconda della fase di proliferazione delle cellule endoteliali o di involuzione, con comparsa di lacune sempre piu ampie, di tessuto mixoide ed adiposo.

La porzione solida della lesione, costituita da cellule endoteliali, presenta segnale intermedio nelle immagini pesate in T1 (isointenso o lievemente ipointenso rispetto alle strutture muscolari) ed iperintenso nella sequenza T2 pesata. La matrice adiposa presente nelle fasi di involuzione ha segnale marcatamente iperintenso nelle immagini pesate in Tl ed eventualmente sopprimibile con le sequenze adeguate. Gli spazi cistici hanno segnale di "liquido" nelle varie sequenze (ipointensi nelle immagini T1 ed iperintensi in quelle pesate T2); il segnale del materiale fluido è tuttavia variabile, essendo influenzato, oltre che dalla quantità di molecole di acqua, anche dalla concentrazione proteica e dalla presenza di materiale emorragico.

La somministrazione di mezzo di contrasto determina, nella maggioranza dei casi, un vivace e piuttosto omogeneo enhancement degli emangiomi in fase evolutiva, dipendentermente comunque dai loro rapporti con il sistema venoso sistemico; tale enhancement viene rappresentato con iperintensità nelle immagini pesate in Tl.

L'aspetto RM sopra descritto è classico ma non esclusivo degli emangiomi, non consente quindi di per sè una diagnosi certa di natura. La diagnosi di emangioma è clinica nella maggior parte dei casi e la RM è la tecnica migliore per definirne in dettaglio l'estensione soprattutto in profondità, e i rapporti con le strutture anatomiche vicine.

La RM è l'esame di scelta nei cosiddetti "alarming hemangiomas", cioe nei casi con ostruzione delle vie respiratorie, con deficit visivi, con segni di coagulopatia da consumo.

La RM con sequenze angio-RM è l'esame di elezione per una prima valutazione delle anomalie intracraniche vascolari, come la persistenza di vasi primitivi embrionari (a.trigeminale), la presenza di formazioni aneurismatiche arteriose, di altre displasie vascolari e di eventuali lesioni vascolari ostruttive per lo più dell'encefalo (vedi sindrome PHACE).

TRATTAMENTO

Data la naturale tendenza all'involuzione, la grande maggioranza degli emangiomi non necessita alcuna terapia. Questo *atteggiamento conservativo* richiede numerose deroghe: in caso di emangiomi in rapida crescita (che raggiungano diametri superiori a 3 cm) e, indipendentemente dalle dimensioni, in caso di emangiomi localizzati in sedi critiche tali da ostacolare determinate funzioni.

Oltre a quella già citata laringea, sedi critiche sono quella labiale e nasale, infine la localizzazione periorbitaria per l'ostacolo meccanico temporaneo alla funzione visiva.

La *terapia corticosteroidea per os* (Prednisone 2-4 mg/Kg a cicli ripetuti di 3-4 settimane), si è dimostrata efficace in una percentuale valutabile tra il 30 e il 40%.

Un temporaneo arresto della crescita corporea rappresenta il piu comune effetto collaterale (non del tutto trascurabile) di questo tipo di terapia.

Più raramente si verificano altri effetti iatrogeni quali alterazioni ossee, aspetti cushingoidi ed infezioni.

La *terapia cortisonica intralesionale* è una valida alternativa alla terapia sistemica per os ed e secondo alcuni Autori più efficace e meno

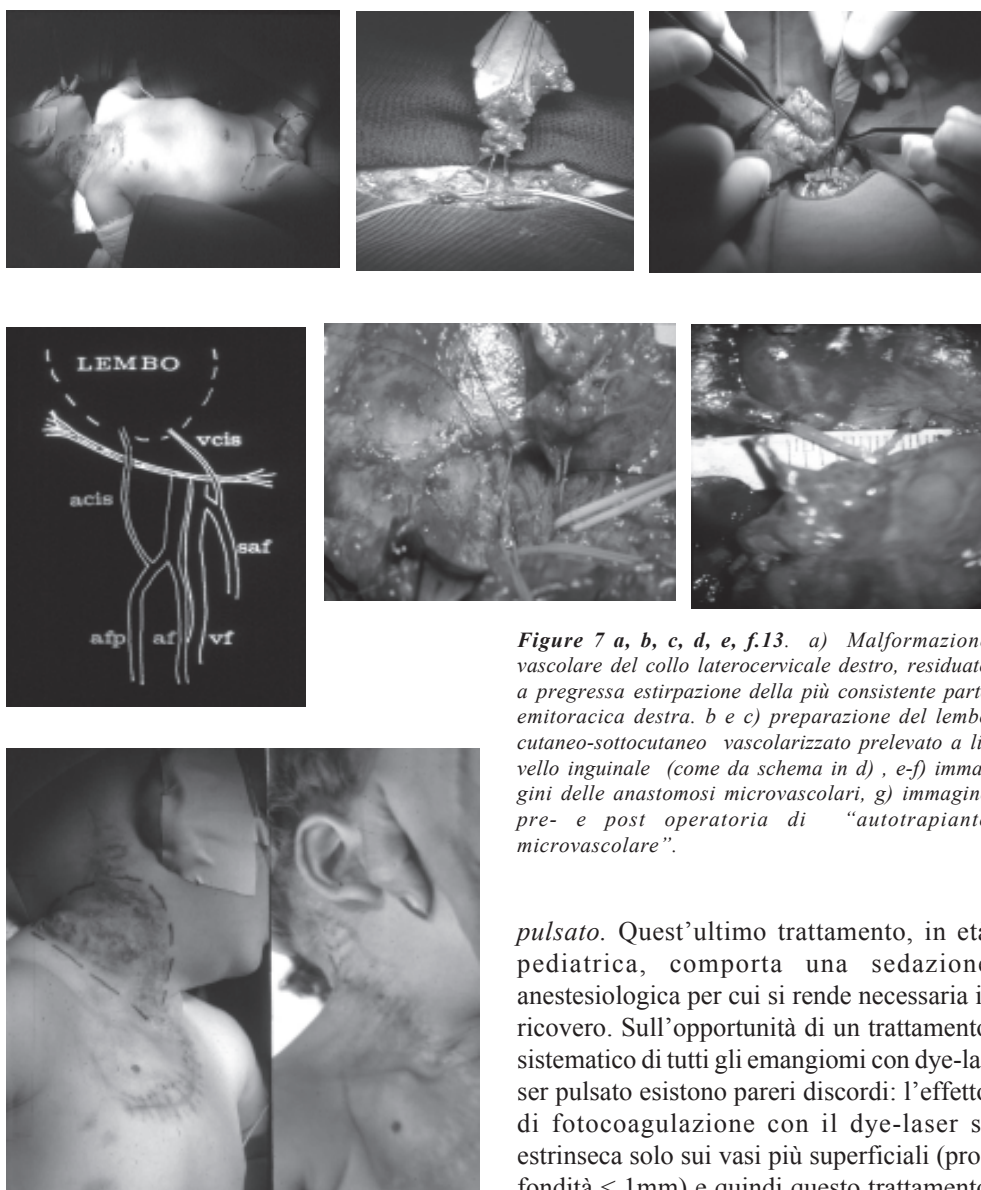



Figure 7 a, b, c, d, e, f.13*. a) Malformazione vascolare del collo laterocervicale destro, residuato a pregressa estirpazione della più consistente parte emitoracica destra. b e c) preparazione del lembo cutaneo-sottocutaneo vascolarizzato prelevato a livello inguinale (come da schema in d) , e-f) immagini delle anastomosi microvascolari, g) immagine pre- e post operatoria di "autotrapianto microvascolare".*

esposta ad effetti collaterali e complicanze. L'infiltrazione viene praticata in diversi punti della massa angiomatosa con Triamcinolone (alle dosi di 1-3 mg/Kg) attraverso un sottile ago (30 G), in sedazione anestesiolgica. Il trattamento può essere ripetuto dopo 4-6 settimane ed essere associato ad un trattamento di fotocoagulazione mediante un *dye-laser pulsato*. Quest'ultimo trattamento, in età pediatrica, comporta una sedazione anestesiologica per cui si rende necessaria il ricovero. Sull'opportunità di un trattamento sistematico di tutti gli emangiomi con dye-laser pulsato esistono pareri discordi: l'effetto di fotocoagulazione con il dye-laser si estrinseca solo sui vasi più superficiali (profondità < 1mm) e quindi questo trattamento potrebbe essere indicato solo nelle fasi prodromiche dello sviluppo di un emangioma (quando l'aspetto è quello di una macchia superficiale).

Esiste invece un accordo unanime sulla efficacia del trattamento di fotocoagulazione laser nel caso di emangiomi ulcerati. Pochi ripetuti trattamenti sano in grado di favorire la cicatrizzazione dell'ulcera.

Per gli emangiomi giganti che non rispon-

dono alla terapia cortisonica per os o per infiltrazione, si ricorre *all'interferone a 2A* (potente inibitore dell'angiogenesi) alle dosi di 2-3 milioni di U/mq di superficie corporea.

Gli elevati costi e la potenziale neurotossicità dell'interferone lo rendono indicato in casi del tutto selezionati.

L'escissione chirurgica resta infine la soluzione piu semplice e radicale per molti emangiomi: 1. quelli che dimostrano scarsa tendenza all'involuzione naturale, 2. quelli a base di impianto peduncolata in sedi esposte e facilmente asportabili, 3. quelli per i quali a causa delle dimensioni si possa prevedere comunque un vistoso esito cicatriziale.

EMANGIOENDOTELIOMA

Si tratta di una neoplasia vascolare, detto emagioendotelioma Kaposiforme, che può manifestarsi anche in età adolescenziale e si distingue dai comuni angiomi per alcune caratteristiche:

1- assenza dell'incremento urinario di markers dell'angiogenesi, quali il beta-FGF e il VEGF;

2 - possibile localizzazione nel retroperitoneo o alla cute e/o sottocute in forma di papule porpuree a rapida crescita;

3 - non dà metastasi;

4 - apparente somiglianza clinica con il sarcoma di Kaposi pur non avendo alcuna connessione con quest'ultimo;

5 - istologicamente sono evidenziabili vasi linfatici dilatati come nei linfangiomi e caratteristica è la stretta contiguità ai vasi di cellule "fusate" (spindle cells) [20, 21].

MALFORMAZIONI VASCOLARI PROPRIAMENTE DETTE

MALFORMAZIONI CAPILLARI

Le malformazioni capillari, sono angiodisplasie caratterizzate dalla presenza, nel derma, di una fitta rete di capillari abnormemente e permanentemente dilatati. Sono note con il vecchio nome di angiomi piani "a macchia di vino".

Essendo delle malformazioni, a differenza degli emangiomi, non regrediscono spontaneamente, ma permangono fino all'età adulta. Subiscono un progressivo aumento di dimensioni, in misura proporzionale all'accrescimento del segmento corporeo interessato.

Le sedi anatomiche più spesso coinvolte sono il capo e gli arti superiori e inferiori, ma tali malformazioni sono potenzialmente ubiquitarie. Si distinguono forme unifocali e multifocali. Le dimensioni sono estremamente variabili, da forme localizzate fino a forme giganti con interessamento di un intero emisoma.

CLINICA

All' esame clinico le malformazioni capillari si presentano come chiazze cutanee di colorito roseo o rosso-violaceo, a margini netti o frastagliati, generalmente non rilevate, di dimensioni ed estensione estremamente variabili, isolate o multiple e confluenti. All'interno della chiazza è possibile notare la presenza di strie teleangectasiche, costituite da capillari di calibro maggiore o laghi capillari. Nelle forme miste capillaro-venose, si osservano vene anomale a morfologia reticolare che drenano la malformazione capillare.

Una caratteristica anatomo-clinica comune a tutte le forme di malformazioni capillari è la spiccata lateralizzazione: la lesione cutanea è in genere, nettamente localizzata a destra o a sinistra della linea mediana, talora debordando leggermente oltre la stessa.

Un altro aspetto clinico caratteristico è la metamerizzazione: la topografia delle lesioni segue abitualmente la distribuzione dei dermatomeri del capo, del tronco e degli arti.

Tale aspetto si riscontra con maggiore evidenza nelle localizzazioni facciali, che rispettano tipicamente la distribuzione delle branche sensitive del nervo trigemino. In alcuni casi, soprattutto nelle localizzazioni cranio-

facciali, gli angiomi piani manifestano nel corso degli anni un'inusuale tendenza all'accrescimento che produce una marcata iperplasia del derma e del tessuto sottocutaneo, associata ad una caratteristica dilatazione del letto capillare venulare sottoepidermico. Si tratta dei cosiddetti "angiomi piani iperplastici" (comunemente definiti "port wine stain"), che si presentano all'esame clinico come chiazze di consistenza fibrosa e colorito rosso-violaceo particolarmente scuro, spesso ricoperte da placche o formazioni vegetanti di aspetto polipoide.

Nell' approccio al paziente portatore di una malformazione capillare, va sempre considerata la possibilità che essa costituisca la manifestazione superficiale di una sindrome malformativa complessa o sistemica. Gli angiomi cranio-facciali del territorio trigeminale possono essere il marcatore cutaneo della cosiddetta *Sindrome di Strug-Weber-Krabbe*, in cui coesistono lesioni oftalmiche e leptomeningee omolaterali, con un quadro clinico caratterizzato da sintomi neurologici ed oculari.

L'angioma piano, può anche costituire la prima manifestazione neonatale della *Sindrome di Klippel-Trenaunay,* in cui la malformazione capillare coinvolge tipicamente un intero arto inferiore estendendosi in direzione centripeta fino all'emibacino omolaterale e si associa ad una malformazione venosa complessa e a gigantismo dell'arto interessato.

La presenza di un esteso angioma piano sulla superficie di un arto, può essere talora il primo segno della *Sindrome di Parkes-Weber*, caratterizzata da microfistole artero-venose ed ipertrofia dello scheletro e dei tessuti molli ad evoluzione lentamente ingravescente.

DIAGNOSI

La diagnosi di malformazione capillare è essenzialmente clinica. La valutazione strumentale deve fondamentalmente distinguere le forme capillari pure dalle forme miste capillaro-venose ed escludere l'eventuale presenza di fistole artero-venose congenite a bassa velocità di flusso.

ECO-color Doppler

Risulta essere l'esame di prima istanza nello studio di queste malformazioni. Consente innanzitutto, di valutare lo spessore del derma e del tessuto sottocutaneo, la densità dei capillari malformati e la loro estensione in profondità. Permette inoltre di evidenziare la presenza di vene malformate sottocutanee, studiandone la morfologia, il decorso, la confluenza e le caratteristiche flussimetriche, oppure di identificare micro-shunt artero-venosi indagandone la distribuzione e la portata.

Risonanza Magnetica

La risonanza magnetica, può essere utile, occasionalmente, per una migliore definizione dell'architettura della malformazione, per lo studio delle anomalie associate nelle forme miste o complesse.

TRATTAMENTO

Il trattamento delle malformazioni capillari è profondamente condizionato dall'adeguatezza e dalla completezza dell'inquadramento diagnostico, in quanto l' approccio terapeutico e i presidi utilizzati differiscono notevolmente a seconda delle caratteristiche cliniche e anatomo-patologiche.

La *laserterapia* dovrebbe essere utilizzata quale trattamento di scelta nelle malformazioni capillari pure, specialmente se localizzate al viso. I progressi tecnologici hanno consentito di perfezionare la specificità e la selettività della metodica, passando dal laser Argon ai laser a Vapori di Rame ed Nd:Yag, per giungere infine al laser Pulsato-Dye: quest'ultimo è al momento attuale, il più largamente impiegato, in quanto consente una fototermolisi mirata dell'emoglobina con microagglutinazione dei globuli rossi intracapillari, ottenendo in tal modo l'obliterazione dei vasi senza esiti cicatriziali.

Nelle forme miste capillaro-venose e nelle

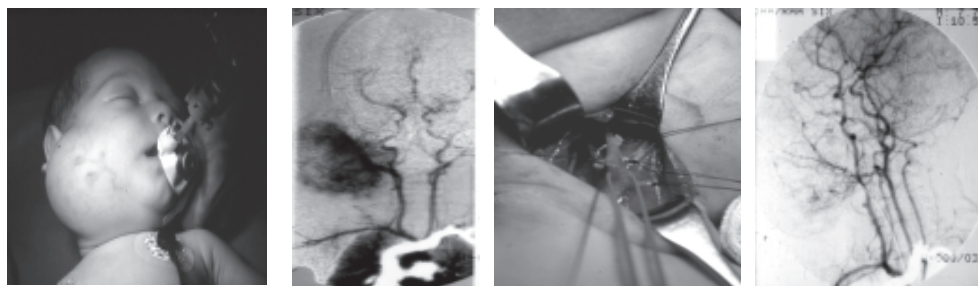



Figure 8 a, b, c, d.13. *a) Voluminosa malformazione vascolare della loggia parotidea destra, b) immagine angiografica preoperatoria, c) fase operatoria di legatura della a. carotide esterna e a.facciale, d) controllo angiografico postoperatorio.*

forme teleangectasiche, è utile il ricorso alla *scleroterapia percutanea*, che dovrebbe essere eseguita con polidocanolo all' 1-2 % o con glicerina cromica.

Nella maggior parte dei casi, le malformazioni capillaro-venose possono giovarsi di una terapia combinata, associando la scleroterapia delle vene di scarico o delle teleangectasie alla laserterapia del letto capillare malformato. Il ruolo della chirurgia è molto limitato, soprattutto per le localizzazioni cranio-facciali, in quanto la necessità di eseguire ampie incisioni cutanee produce risultati poco soddisfacenti sul piano estetico, per gli esiti cicatriziali estremamente deturpanti. Il ricorso alla chirurgia dovrebbe essere preso in considerazione negli angiomi piani iperplastici dell'adulto, soprattutto in presenza di vegetazioni polipoidi peduncolate, in quanto può dare risultatati soddisfacenti laddove la laser terapia risulta inefficace, a causa della marcata ipertrofia cutanea.

MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE

Le malformazioni artero-venose (MAV) sono costituite da una o più arterie afferenti tributarie di un nidus di fistole artero-venose, e una o più vene di drenaggio senza l'interposizione di un letto capillare .

Le dimensioni e l'estensione del nidus sono estremamente variabili, da forme micronodulari isolate fino a forme giganti con coinvolgimento massivo di un'intero arto. In base al calibro e conseguentemente alla velocità di flusso e alla portata delle fistole artero-venose, si possono schematicamente distinguere forme a *bassa, media* ed *alta gittata.*

Per quanto concerne la sede anatomica, si riscontra una netta prevalenza delle localizzazioni agli arti e nel distretto cervico-cefalico (soprattutto labiali, linguali, auricolari, temporo-masseterine e fronto-orbitarie) ma sono descritte anche forme toraciche, addominali e pelviche. Nella maggioranza dei casi le MAV coinvolgono i tessuti molli superficiali (cute, mucose), ma spesso si osservano forme localizzate nei piani profondi con interessamento di muscoli, ossa ed articolazioni.. Più raramente si osservano anche localizzazioni encefaliche o viscerali.

CLINICA

Le MAV si presentano clinicamente come tumefazioni dei tessuti molli di proporzioni ed estensione variabili, caratterizzate da consistenza molle-elastica e soprattutto da una più o meno marcata pulsatilità intrinseca e/o da un fremito apprezzabile palpatoriamente. Alla ascoltazione è possibile rilevare un caratteristico soffio continuo con rinforzo sistolico.

Si osserva generalmente un'ipertrofia loco-

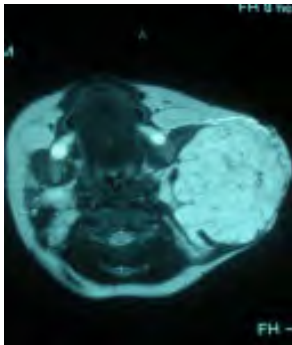



Figure 9 a e b, 13. *RM del collo ed Angio-RM dei trochi sovra-aortici con mdc: emangioma che occupa la regione latero-cervicale sinistra, invade la loggia parotidea e parzialmente lo spazio masticatorio omolaterale; la lesione cranialmente risale al davanti del trago lungo la squama dell'osso temporale; la lesione possiede un grosso ramo arterioso a partenza dalla carotide esterna sinistra che corrisponde con tutta probabilità all'arteria facciale sinistra.*

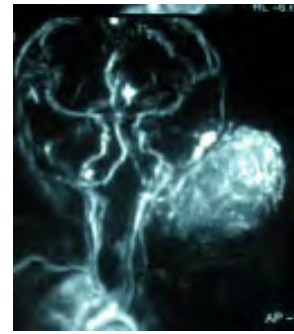



Figure 10 a e b,13. *Stesso paziente descritto nelle immagini 7 prima (sinistra) e dopo (destra) terapia Interferone Alfa con parziale riduzione della massa.*

regionale più o meno marcata dello scheletro e dei tessuti molli, che talora produce gravi deformazioni anatomiche. Tale fenomeno, secondario all' ipervascolarizzazione distrettuale, è molto frequente nelle localizzazioni periferiche, in cui si osserva una tipica dismetria con allungamento ed ipertrofia dell'arto interessato, ma si riscontra anche in sede craniofacciale (in particolare nelle fome labiali, fronto-orbitarie e naso-geniene).

La storia naturale è caratterizzata da una naturale tendenza all'evolutività: si manifestano generalmente in età infantile o giovanile e subiscono, nel corso degli anni, un accrescimento lentamente progressivo con caratteristiche pousseès legate a fattori di diversa natura tra cui prevalgono quelli ormonali (pubertà, gravidanza, estroprogestinici) e meccanici (traumi ed interventi chirugici).

DIAGNOSI

La valutazione diagnostica deve prefiggersi l'obiettivo di confermare il sospetto clinico di malformazione artero-venosa e di indagarne l'estensione, l'architettura e l'emodinamica.

ECO-color Doppler

Costituisce l'esame di primo livello, fondamentale per porre la diagnosi definitiva di MAV evidenziando il caratteristico flusso ipercinetico ad elevata componente diastolica. Esso consente, inoltre, di valutare l' estensione del nidus e di studiare i parametri flussimetrici delle fistole artero-venose.

Arteriografia

Risulta indispensabile per uno studio accurato dell'architettura della malformazione, del numero e della morfologia delle arterie afferenti, della distribuzione delle fistole, dell'emodinamica degli shunt artero-venosi, di eventuali anastomosi con altri distretti vascolari, del circolo venoso di drenaggio. L'esame angiografico dev'essere necessariamente superselettivo.

Figure11 a e b.13. *a) Voluminosa malformazione vascolare cervico-toracico destro, b) immagine operatoria.*

Risonanza Magnetica

E' l'esame che completa l'inquadramento diagnostico precisando le dimensioni della malformazione, la morfologia e l'estensione in profondita del nidus, i rapporti anatomici con gli organi vicini, la presenza di eventuali anomalie associate .

PROGNOSI E COMPLICANZE

Non è possibile prevedere con assoluta certezza l'evoluzione di una MAV, ma esistono dei criteri clinici che consentono un bilancio prognostico attendibile: la comparsa in età precoce, un rapido aumento di dimensioni del nidus, le localizzazioni mucose (labbra, cavità nasali, genitali esterni), scheletriche (etmoido-mascellari, mandibolari, vertebrali), distali o periferiche (padiglione auricolare, estremità degli arti) si associano ad un rischio elevato di evoluzione maligna.

Sono descritte varie complicazioni di ordine locale o sistemico.

Nelle MAV degli arti inferiori può svilupparsi un quadro di insufficienza venosa cronica con edema interstiziale, varici secondarie, dermoipodermite ed ulcere venose. Nelle localizzazioni distali, in cui è difficile lo sviluppo di circoli collaterali di compenso, possono manifestarsi lesioni trofiche cutanee su base ischemica con necrosi, ulcerazioni e gangrena. Sono frequenti le emorragie, difficilmente controllabili, soprattutto nelle localizzazioni mucose e viscerali. Nelle MAV molto estese, si può instaurare una condizione di scompenso cardiaco congestizio ad alta gittata.

TRATTAMENTO

In considerazione delle difficoltà di aggressione e radicalità chirurgica, nonchè della spiccata tendenza alle recidve, un atteggiamento conservativo appare giustificato nelle MA V stabili in assenza di complicazioni rilevanti.

Un atteggiamento aggressivo è raccomandabile in presenza di segni di rapida evolutività, nelle forme molto estese o in presenza di gravi complicazioni locali e/o sistemiche.

In passato venivano eseguiti, con risultati

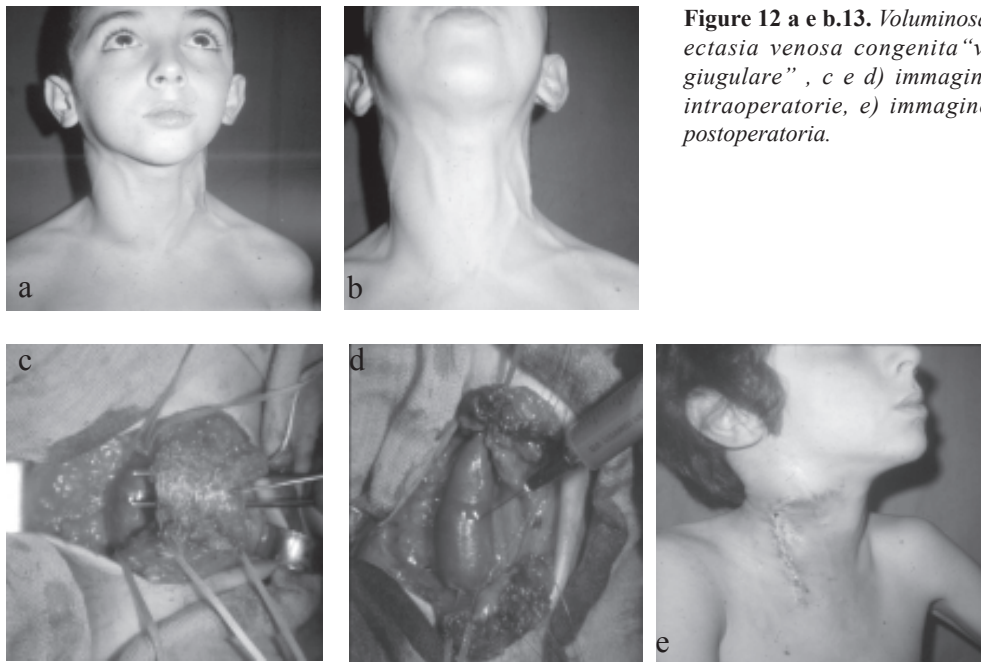



Figure 12 a e b.13. *Voluminosa ectasia venosa congenita "v. giugulare" , c e d) immagini intraoperatorie, e) immagine postoperatoria.*

poco soddisfacenti, interventi di scheletrizzazione dell'asse arterioso afferente, mediante la legatura-sezione di tutti i rami arteriosi collaterali: le recidive costituivano praticamente la regola, a causa di un processo inesorabile di neovascolarizzazione e ipertrofia progressiva di piccoli rami arteriosi residui e sviluppo di nuove fistole artero-venose.

In epoca più recente, sono stati proposti interventi demolitivi radicali, consistenti nell'asportazione in blocco del nidus della MAV e dei tessuti molli circostanti, seguita dalla ricostruzione mediante plastica loco-regionale con lembi cutanei o muscolari: i risultati estetici e funzionali appaiono tuttavia poco soddisfacenti e le recidive troppo frequenti.

L' embolizzazione percutanea delle arterie afferenti può essere considerata attualmente la procedura di prima scelta nel trattamento delle MAV. E' necessario eseguire un cateterismo arterioso superselettivo, raggiungendo con il catetere il tratto terminale delle arterie afferenti e rilasciando il materiale embolizzante direttamente nel nidus della malformazione: in tal modo è possibile non solo prevenire le recidive da circuiti fistolosi collaterali, ma anche evitare le lesioni ischemiche da embolizzazione accidentale di organi o tessuti vitali della malformazione e del calibro delle fistole. Si possono utilizzare materiali solidi, come l' alcool polivinilico e Ie sfere di silicone, oppure liquidi, come l' alcool etilico e l'isobutil-2-cianoacrilato.

In presenza di MAV molto estese a rapida evoluzione e consigliabile per migliorare i risultati una terapia combinata con l'associazione di procedure chirurgiche e percutanee: un'embolizzazione preliminare può rendere molto più agevole l' asportazione chirurgica del nidus, in quanto offre il vantaggio di ridurre la portata delle fistole e l'emorragia intraoperatoria .

Negli ultimi anni, si è andato progressivamente affermando un nuovo approccio scleroterapico che prevede un' aggressione

per via venosa retrograda delle MAV.

La scleroterapia delle vene dominanti di drenaggio deve essere considerata un utile trattamento complementare all'embolizzazione delle arterie afferenti. Tuttavia, si propone quale terapia di scelta nei casi in cui la embolizzazione arteriosa è tecnicamente difficile (arterie afferenti tortuose e/o di piccolo calibro) o rischiosa (comunicazioni con arterie terminali di organi vitali o tessuti sani).La scleroterapia delle vene di drenaggio deve essere eseguita preferibilmente su guida flebografica e si avvale del polidocanolo o dell'etanolo quali agenti sclerosanti, selezionando l'uno o l'altro in funzione della portata delle fistole artero-venose. L'iniezione deve essere rigorosamente eseguita a flusso bloccato, occludendo con opportuni mezzi di compressione le principali vie di drenaggio, in quanto l' alta velocità di flusso potrebbe veicolare a distanza il mezzo sclerosante.

MALFORMAZIONI VENOSE

Le malformazioni venose sono caratterizzate dalla presenza di varie alterazioni morfo strutturali e funzionali del sistema venoso centrale o periferico. Si presentano prevalentemente in forma sporadica, in soggetti con anamnesi familiare negativa, ma sono descritte anche forme ereditarie a carattere familiare.

Si tratta nella maggioranza dei casi di malformazioni isolate, ma si osservano talora forme multifocali o addirittura disseminate a carattere sistemico. Le localizzazioni superficiali cutanee e mucose sono prevalenti, ma sono frequenti anche le forme intramuscolari o intraossee e qualsiasi organo può essere interessato. La distribuzione per sede mostra una netta prevalenza delle MV periferiche (soprattutto a carico degli arti inferiori) e delle MV cranio-facciali (in particolare in regione temporo masseterina, fronto-palpebrale, labiale e linguale). Le localizzazioni meno frequenti sono quelle toraciche, addominali e genitali.

CLASSIFICAZIONE

E' utile classificare schematicamente le malformazioni venose in forme semplici e complesse, basandosi su criteri anatomo-patologici .

Nelle MV *semplici* si riscontra la presenza di vene anomale abnormemente ectasiche (figg. 10) (vene lacunari) senza collegamenti diretti con i principali assi venosi superficiali e/o profondi, localizzate più spesso nel tessuto sottocutaneo ma talora anche in sede intramuscolare o intraarticolare.

Nelle MV *complesse* sussistono varie anomalie congenite a carico dei principali assi venosi superficiali e/o profondi, in prevalenza degli arti: ipoplasia o agenesia di diversi tratti del sistema venoso, incontinenza valvolare primaria, persistenza di vene embrionarie di tipo tronculare, come la vena marginali.

CLINICA

Il quadro semeiologico e sintomatologico delle MV è estremamente variabile in relazione alIa sede, alla profondità, all'estensione ed alle alterazioni anatomo-emodinamiche presenti. Le MV superficiali si evidenziano come tumefazioni sottocutanee di dimensioni e forma variabili, di consistenza molle elastica, facilmente col1assabili alla compressione, ricoperte da cute di colorito bluastro violaceo, normotermica. Non possiedono una pulsatilità intrinseca ma presentano una caratteristica espansibilità in posizione antigravitaria.

Le MV intramuscolari o intraarticolari sono meno evidenti all' esame obiettivo, soprattutto se di piccole dimensioni, in quanto localizzate in profondità. Tuttavia un'attenta osservazione clinica rileva generalmente una tipica asimmetria anatomica rispetto all'emisoma controlaterale, che si accentua in posizione declive. Le vene embrionarie si presentano come tronchi venosi ectasici, a decorso tortuoso e irregolare, che si estendono dalle regioni distali per una lunghezza variabile verso

la radice dell' arto.

Nelle forme con ipoplasia del circolo venoso profondo o con incontinenza valvolare congenita si evidenziano i segni clinici dell'ipertensione venosa cronica: edema, varici secondarie, dermoipodermite ed ulcere da stasi.

Le MV possono costituire una componente di malformazioni vascolari complesse sistemiche.

Nella *sindrome di Klippel-Trenaunay* si osserva una MV periferica complessa che si associa ad un'estesa malformazione capillare cutanea e all'ipertrofia dello scheletro e dei tessuti molli dell'arto interessato

La *sindrome di Proteo* è configurata dalla coesistenza in un arto di malformazioni capillaro-venose e linfatiche multifocali con anomalie dell' apparato muscolo-scheletrico e dei nervi periferici.

La *sindrome di Maffucci* è costituita dall'associazione di una malformazione venosa superficiale e di encondromi multipli delle estremità superiori o inferiori, che inducono marcate deformazioni scheletriche con accorciamento dell'arto e possono, talora, degenerare in condrosarcomi .

DIAGNOSI

La diagnosi di MV è generalmente posta all'atto dell'esame clinico. Tuttavia, ciascun paziente dev'essere sottoposto ad un'accurata valutazione strumentale dei principali parametri morfologici e funzionali della malformazione: estensione e dimensioni, rapporti anatomici, effetti emodinamici, pervietà e continenza del circolo venoso superficiale e profondo.

Radiografia diretta

La radiografia diretta consente di evidenziare segni indiretti delle malformazioni venose quali i fleboliti o eventuali displasie e dismetrie scheletriche associate.

ECO-color Doppler

L'ecocolordoppler rappresenta un esame preliminare, utile per studiare l'estensione della malformazione, la pervietà e la continenza dei sistemi venosi superficiale e profondo, la morfologia e la funzionalità delle valvole venose, e per escludere la presenza di fistole artero-venose.

Risonanza Magnetica

La Risonanza Magnetica (o la Tomografia Computerizzata) consente di definire in maniera più accurata l'estensione della malformazione e i suoi rapporti anatomici con organi interni e strutture muscolo-scheletriche, soprattutto nelle localizzazioni profonde .

Flebografia

L'iter diagnostico dovrebbe essere completato dalla flebografia, che è indispensabile per ottenere un quadro morfologico ed emodinamico completo della malformazione e dell'intero sistema venoso. E' utile eseguire l'indagine sia in fase ascendente che in fase discendente e per puntura diretta, in quanto fasi complementari per le informazioni che sono in grado di fornire: la fase ascendente esplora la pervietà e la conformazione dei principali assi venosi, evidenziando con grande accuratezza diagnostica la presenza di eventuali ipo-aplasie; la fase discendente indaga la continenza valvolare dimostrando un' eventuale insufficienza venosa primaria e stabilendone il grado in base all' opacizzazione in via reflua del circolo profondo; la flebografia per puntura diretta e imprescindibile per uno studio emodinamico selettivo di vene malformate di tipo lacunare o di vene embrionarie, che possono in tal modo essere visualizzate in tutto il loro decorso fino alla confluenza. Tale procedura e utile anche per il monitoraggio intraoperatorio della scleroembolizzazione delle MV.

PROGNOSI E COMPLICANZE

La storia naturale delle MV è molto variabile. Generalmente sono evidenti fin dalla nascita, ma a volte si manifestano tardivamente

nel corso dell'infanzia e dell'adolescenza. Nella maggior parte dei casi, la massima potenzialità evolutiva si estrinseca all'epoca della pubertà con un notevole aumento di dimensioni, mentre in seguito la malformazione mostra un'espansione molto lenta .

Tuttavia, le ripercussioni emodinamiche delle MV posso rendersi clinicamente evidenti e subire un progressivo aggravamento nel corso degli anni, anche in assenza di un effettivo accrescimento della malformazione.

Le MV possono anche produrre molteplici effetti secondari e/o complicazioni. Possono manifestarsi gravi disordini funzionali nelle localizzazioni cranio-facciale (compromissione della deglutizione, della fonazione, della respirazione, della vista o dell'udito), nelle localizzazioni periferiche (disturbi della funzione prensile, della postura e della deambulazione) con sequele invalidanti. La stasi venosa può condurre, nelle forme periferiche, a quadri di insufficienza venosa cronica. L' ipercoagulabilità loco-regionale può causare trombosi localizzate e deplezione di fattori coagulativi.

TRATTAMENTO

Obiettivi del trattamento sono la regressione parziale o completa della malformazione, la riduzione o scomparsa dei segni di insufficienza venosa, la riabilitazione funzionale dell'arto interessato, l'eliminazione o il ridimensionamento di vari inestetismi.

La *scleroterapia* delle MV ha trovato negli ultimi anni ampia diffusione e ha condotto in molti studi recenti ad ottimi risultati morfologici e funzionali.

Essa consente un trattamento efficace, a ridotta invasività e a basso rischio delle MV, per cui dev'essere considerata una valida alternativa o un utile complemento della chirurgia soprattutto nelle forme lacunari a localizzazione cranio-facciale.

La scleroterapia può essere effettuata per via percutanea diretta nelle MV superficiali, isolate e di modeste dimensioni.

Nelle MV estese o a localizzazione profonda è preferibile eseguire la scleroterapia sotto controllo radioscopico, utilizzando la tecnica della flebografia per puntura diretta: in tal modo è possibile avere un rigoroso controllo della sede di iniezione e della diffusione del mezzo sclerosante e si può inoltre ottenere una verifica immediata dei risultati della sclerosi.

Si utilizzano vari mezzi sclerosanti in rapporto alle caratteristiche morfologiche, alla sede anatomica e all'estensione della malformazione.

In presenza di vene malformate reticolari e/o di piccolo calibro, soprattutto nelle localizzazioni al labbro e alla lingua, si preferisce l'uso del polidocanolo in soluzione al 2-3%.

Nelle MV di grosso calibro ed ampia estensione (vene lacunari), di frequente riscontro nelle localizzazioni temporo-mandibolari, conviene optare per l'utilizzo di agenti sclerosanti più potenti come l' etanolo al 95% (Ethibloc).

Il dosaggio dell' agente sclerosante viene stabilito in proporzione alle dimensioni delle vene malformate, considerando come massimale la dose di 2 ml / Kg di peso corporeo.

La *chirurgia* riveste, comunque, un ruolo fondamentale nella complessa strategia di trattamento delle malformazioni venose. La procedura chirurgica più frequente consiste nella asportazione di vene malformate di tipo lacunare o reticolare degli arti inferiori, che deve essere preferibilmente eseguita con tecnica mini-invasiva praticando micro-incisioni cutanee e utilizzando speciali uncini da flebectomia.

In caso di persistenza di una vena embrionaria a morfologia tronculare, è consigliabile la rimozione chirurgica, che dev'essere sempre eseguita con la minore invasività: a tal fine, è indispensabile un accurato mappaggio preoperatorio della vena embrionaria e può essere utile, se possibile, il ricorso ad appositi mini-stripper.

Nelle forme con incontinenza valvolare congenita, qual ora lo studio ecografico preoperatorio dimostri la presenza di lembi

valvolari displasici, è possibile effettuare la ricostruzione chirurgica dell'apparato valvolare (venoplastica). Nelle forme con ipoplasia segmentaria del circolo venoso profondo è raccomadabile un accurato studio RM per la ricerca di un'eventuale compressione estrinseca da parte di bande fibromuscolari anomale, come spesso si osserva nel cavo popliteo: in tal caso, è utile un intervento di decompressione allo scopo di favorire sviluppo dell'asse venoso ipoplasico .

Nei casi con agenesia venosa profonda ed ipertrofia compensatoria di vene superficiali come la grande safena e le sue collaterali, sussiste per ovvie ragioni una controindicazione assoluta all' asportazione chirurgica di vene malformate a funzione vicariante.

In definitiva, la strategia terapeutica dovrebbe essere opportunamente ragionata e programmata nel singolo paziente, sulla base dei reperti clinico-strumentali, con particolare riferimento alla sede anatomica, alla morfologia e all' estensione della malformazione, nonchè all'architettura e all'emodinamica dell'intero circolo venoso loco-regionale.

Nella maggioranza dei casi è utile attuare una terapia combinata, in quanto l' associazione di trattamenti chirurgici e percutanei consente di ottenere migliori risultati clinici sia morfologici che funzionali.

Bibliografia

1. Enjolrs O. Classification, Diagnosis and Current Treatment of Vascular Anomalies. Atti del 16th ISSVA Congress, 2004

2. Mulliken JB, Glowacky J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endhotelial charateristics. Plast Reconstr Surg 1982: 69; 412-20

3. Enjolras O, Gelbert F. Superficial hemangiomas: associations and menagement. Pediat Dermatol 14: 173-9, 1997

4. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. N Engl J Med 1999 Jul 15; 341(3): 173-81

5. Blei F. New clinical observations in hemangiomas. Semin Cutan Med Surg 1999 Sep; 18(3): 187-94

6. Enjolras O. Menagement of hemangiomas. Dermatol Nurs 1997 Feb; 9(1): 11-7.

7. Frieden I J, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. J Am Acad Dermatol 1997 Oct; 37(4): 631-7

8. Haimowitz JE. Guidelines of care: hemangiomas of infancy. J Am Acad Dermatol 1998 Oct; 39(4 pt1): 662.

9. Boon LM, En Jlras 0, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. J Prediatr 1996 Mar; 128(3): 329-35

10. Sadan N, Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. J Pediatr Child Health 1999 Aug; 35(4): 392-5.

11. Schiavon G, Fusaro F, Carmognola G, Zoppellaro F, Marzaro M, Bastasin F, Perrino G. Steroid therapy of hemangioma in children. Minerva Pediatr 1998 Apr; 50(4): 105-9.

12. Hasan Q, Tan ST, Gusch J, Peters SG, Davis PF. Steroid therapy of a proliferatine hemangioma: histochemical and molecular changes. Pediatrics 2000 Jan; 105(1 ptl): 117-20.

13. Castanon M, Mayol J, Munoz ME, Carraasco R, Morales L. Interferon treatment of giant hemangioma. Chir pediatr 1999 Apr; 12(2): 80-2

14. Rampini E, Rampini P, Occella C, Bleidl D. Interferon alpha 2b for treatment of complex cutaneous of hemangiomas of infancy: a reduced dosage schedale. Br J Dermatol 2000 Jan; 142(1): 189-91

15. Grimal I, Duveau E, Enjolras 0, Verret JL, Ginies JL. Effectiveness and ranger of interferon alpha in the treatment of severe hemangiomas in infants. Arch Pediatr 2000 Feb; 7(2): 163-7

16. Poetke M, Philipp C, Berlien HP. Flashlamp-pumped pulsed dye laser for hemangiomas in infancy: treatment of superficial vs mixed hemangiornas. Arch dermatol 2000 May; 136(5): 628-32.

17. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. J Am Acad Dermatol 2004; 6:875-82

18. Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O, Boon LM, Wassef M, Josset P, Burrows PE. Rapidly invuluting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features. Pediatr Dev Pathol 2003; 6: 495-500

19. Leung AK, Rafaat M. Benign neonatal hemangiomatosis. Pediatr Dermatol 2003; 2:161-3

20. frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coartaction of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. Arch Dermatol 1996; 132:307-11

21. Zuckerberg LR, Nickoloff BJ. Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. an aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merrit syndrome and lynphangiomatosis. Am J Surg Pathol 1993; 17:321-28

Capitolo 14

Linfangiomi

C. Luzzato, G.F. Zanon

I linfangiomi sono malformazioni dei vasi linfatici che possono ritrovarsi praticamente ovunque eccetto che nel sistema nervoso centrale. La localizzazione cervicale è la più comune (75 % dei casi) e costituisce il 25 % di tutte le cisti del collo,seconda solo per frequenza alle cisti del dotto tireoglosso [7].Altre sedi comuni sono l'ascella,il torace e le estremità inferiori mentre meno frequenti sono le localizzazioni nell'omento,nel mesentere, in laringe, nella lingua, nell'intestino,nel retroperitoneo, in mediastino, nella congiuntiva e nella bocca.

La metà circa dei linfangiomi sono evidenti alla nascita, l'80% compare entro il primo anno di vita e il 90 % entro il secondo, ma sono descritti anche casi comparsi in età adulta.

Sono malformazioni rare costituendo solo il 6 % delle tumefazioni benigne in età pediatrica [1] e non hanno preferenza di razza e di sesso. Al collo possono localizzarsi sia al triangolo anteriore che posteriore, da un lato, dall'altro o bilateralmente. Possono essere circoscritti o infiltrare in profondità il cavo orale, la lingua, gli spazi parafaringei e la laringe. Nel 10% circa dei casi hanno un' estensione al mediastino.

DIAGNOSI PRENATALE

Il sistema linfatico comincia a svilupparsi alla fine della quinta settimana di gestazione da cinque "sacchi "linfatici primitivi situati due al collo, due nella regione iliaca e uno nel retroperitoneo. I linfangiomi sarebbero porzioni di sacco che restano sequestrate dal resto della rete linfatica ed hanno un andamento anomalo in quanto la linfa prodotta non trova via di sbocco nella rete linfatica e vascolare.

Quelli del collo originano dal sacco giugulare primitivo che ha le maggiori dimensioni e che a sua volta si forma dal plesso venoso primitivo, fra giugulare e succlavia[19]. Da esso si sviluppano anche i vasi linfatici della testa e delle braccia e questo spiega la frequente coesistenza di linfangiomi in queste sedi.

Per quanto riguarda la diagnostica prenatale, essa è possibile dalla fine del primo trimestre di gravidanza. Le dimensioni variano da una raccolta liquida di modesta entità, fino ad immagini di voluminose cisti che possono causare polidramnios, distocia e distress respiratorio alla nascita. La diagnosi prenatale consente di programmare, quando e necessario, il taglio cesareo o anche, eventualmente, l'intubazione del neonato in sala parto prima che sia staccato dalla placenta [13].

I linfangiomi con sede alla nuca si associano, in oltre il 50% dei casi, ad anomalie cromosomiche soprattutto la sindrome di

Turner, ma anche la trisomia 13,18 e 21 e altre. In presenza di diagnosi prenatale di linfangioma, pertanto, è indicato eseguire il cariotipo[2]. Durante la vita fetale la compressione e l'ostruzione dei vasi linfatici afferenti da parte del linfangioma può essere causa di idrope fetale non immune.Questi casi hanno prognosi infausta tanto che, in presenza di idrope e se il cariotipo è normale, è stato proposto il trattamento sclerosante del linfangioma in utero [15].

ANATOMIA PATOLOGICA

I linfangiomi sono costituiti da lacune linfatiche di dimensioni variabili che non hanno alcuna comunicazione con il letto linfatico. Secondo il diametro dei vasi si distinguono forme capillari, cavernose e cistiche (igroma cistico), ma molto spesso si tratta di forme miste. In genere le lesioni che hanno la possibilità di espandersi nei tessuti molli circostanti, come al collo, all'ascella e al mediastino, assumono forma cistica, mentre quelle che si sviluppano nel contesto di tessuti non espansibili, come le guance e la lingua, hanno forma detta cavernosa[14]. Le cisti variano di dimensioni da pochi millimetri a parecchi centimetri e possono essere multiple e con setti. Le pareti delle cisti sono formate da tessuto connettivo e fibre muscolari e sono rivestite da endotelio piatto che secerne un liquido citrino ricco di proteine. Il contenuto può diventare ematico per rottura di un vaso parietale oppure per la presenza di una componente malformativa venosa; in quest'ultimo caso si parla di emolinfangiomi o malformazioni linfatico-venose. La diagnosi differenziale va fatta con le cisti branchiali, situate sempre al triangolo anteriore del collo, e con i rari teratomi, per la differenziazione dei quali risulta di aiuto l'agobiopsia.

CLINICA

I linfangiomi sono di solito tumefazioni tesoelastiche ricoperte da cute normale che, come gia detto, hanno eguale frequenza nel maschio e nella femmina. Possono comparire o aumentare di volume improvvisamente. Tali variazioni sono di solito legate ad una emorragia intracistica o ad una infezione oppure avvengono in concomitanza con episodi di flogosi delle prime vie aeree.

Anche se occasionalmente possono andare incontro a risoluzione spontanea, generalmente essi tendono a crescere insieme al bambino per il progressivo accumulo di liquido all'interno delle cisti .La possibile crescita per proliferazione dell'endotelio è argomento di discussione ma non è stata dimostrata.

Nella maggior parte dei casi la tumefazione è asintomatica dando solo problemi di tipo estetico, soprattutto se di grosse dimensioni. Le localizzazioni al collo, nei casi di dimensioni maggiori, possono comprimere e restringere le prime vie aeree e digestive, causando distress respiratorio e disfagia anche gravi[6].

DIAGNOSI RADIOLOGICA

La diagnosi di linfangioma può essere assai semplice ma può anche porre seri problemi di inquadramento.

L'ecografia è l'indagine diagnostica più utilizzata. Essa visualizza le lesioni superficiali ma è inadeguata se la lesione si approfonda nel mediastino, regione difficilmente esplorabile con la sola ecografia, oppure se sono coinvolte le strutture profonde del collo. Il linfangioma cistico appare come una immagine priva di echi (anecogena) mentre la forma microcistica determinerà molti echi di ritorno, segno di una prevalente componente solida (pareti dei capillari linfatici). La presenza di echi disomogenei all'interno di una cisti sta per una presenza di sangue, segno di una emorragia recente o pregressa, oppure per una infezione con presenza di materiale corpuscolato [20].

Nelle forme in cui l'ecografia non è sufficiente, la RMN è la metodica di scelta per valutare l'estensione e i rapporti con le strutture adiacenti. Consente inoltre una più precisa

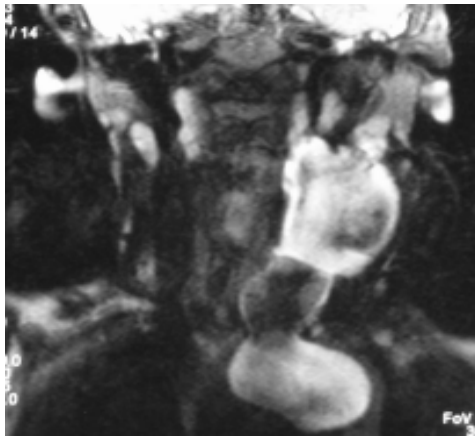



Figura 1.14. *RM, voluminoso linfangioma sinistro del collo.*

Figura 2.14. *Bambino con linfangioma cervicale.*

Figura 3.14. *Lo stesso bambino dopo exeresi chirurgica.*

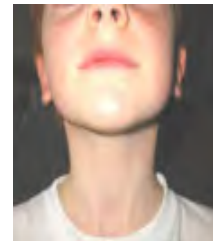



Figura 4.5.14. *Bambino con linfangioma cervicale sottoposto terapia con OK-432 (PICIMABIL).*

definizione della lesione stessa. I1 linfangioma appare iperintenso nelle sequenze T2 pesate, e ipointenso nelle T1 pesate. Se il contenuto è emorragico presenta segnale variabile specie nelle T1 pesate[21]. A differenza degli angiomi il linfangioma non assume il contrasto nelle sequenze T1, pesate (Figura 1.14).

TRATTAMENTO

Il trattamento di un linfangioma si articola in più direzioni in relazione alla sede, all'estensione ad alla sintomatologia che determina.

In assenza di sintomi può essere giustificato un periodo di osservazione pochè in rari casi [1,9] si è riscontrata una regressione spontanea. L'unico rischio legato all'attesa è relativo ad una eventuale infezione o aumento di volume che potrebbero rendere più complesso l'intervento (Figure 2,3.14).

I linfangiomi sintomatici, in particolare quelli che determinano per la loro sede, di stress respiratorio e/o disfagia , richiedono provvedimenti urgenti. Nei casi in cui si prospettano interventi in più tempi può essere necessario eseguire una tracheotomia di protezione. In queste situazioni può essere necessario posizionare un sondino nasogastrico o confezionare una gastrostomia per assicurare una alimentazione sufficiente.

Alcune lesioni vengono asportate facilmente ma la maggior parte è di dimensioni notevoli e aderisce intimamente ai vasi e ai nervi del collo per cui il rischio di lesioni nervose è elevato.

L'incidenza delle recidive dopo terapia chirurgica è elevata (13%) anche dopo exeresi macroscopicamente completa. La probabilità aumenta fino al 40 % [1] se l'intervento non è radicale. Le recidive si verificano anche a distanza di mesi o di anni; talora regrediscono spontaneamente ma spesso richiedono il reintervento.

La generale insoddisfazione per l'alta incidenza, anche in mani esperte, di complicanze e recidive ha spinto da molto tempo a cercare soluzioni alternative alla chirurga.

La semplice aspirazione del contenuto liquido è seguita invariabilmente dal suo riaccumulo e può essere utile solo per

decomprimere in urgenza le vie aeree.

All'inizio del secolo scorso,1920-1930, è stata utilizzata anche la radioterapia ma poi è stata abbandonata per i suoi pesanti effetti collaterali.

In tempi più recenti si è proceduto alla iniezione intralesionale di alcool e soluzioni ipertoniche che hanno fornito risultati poco brillanti.

Più recentemente ancora sono state proposte ed utilizzate nuove sostanze sclerosanti con risultati incoraggianti ma ancora oggetto di valutazione. Ai fini del trattamento sclerosante è utile la classificazione in forme macrocistiche(>1 cm di diametro), microcistiche (< 1 cm di diametro), e miste. Questi nuovi farmaci sclerosanti, iniettati nelle cisti anche sotto guida ecografia, hanno dimostrato una sicura efficacia nella maggior parte dei casi macrocistici mentre quelli microcistici e misti non rispondono o rispondono poco.

Sono in genere richieste iniezioni multiple, a distanza di mesi una dall'altra, in numero variabile in relazione al risultato e alle dimensioni del linfangioma.

Altra sostanza utilizzata è il Tissucol, colla di fibrina che agisce per le sue proprietà adesive .Si usa solo per le forme macrocistiche, iniettando il 10-15 % del volume che si aspira.Quasi tutti i casi trattati hanno risposto con successo e non sono riportate complicanze [3]. L'esperienza però è limitata e non si deve trascurare il rischio di reazioni di ipersensibilità come avviene con l'uso delle colle biologiche in chirurgia vascolare[8].

Altri farmaci utilizzati sono la Bleomicina, l'Ethibloc e OK-432 che sono farmaci che determinano una reazione infiammatoria.

La bleomicina è un antibiotico citotossico che viene iniettato nella lesione alla dose di 0,3-0,6 mg/kg per iniezione. I risultati conseguiti dimostrano una regressione del linfangioma in oltre l'80 % dei casi [18,22]. Gli svantaggi nell'uso di questo farmaco sono legati alla possibilita di dare una fibrosi polmonare.

L'Ethibloc,una soluzione alcolica a base di proteine di mais utilizzato soprattutto in Francia alla dose di 3-6 ml per iniezione, ha dato risultati soddisfacenti nel 60 % dei casi. Come negli altri casi il suo uso è limitato alle forme macrocistiche ma, in caso di insuccesso, rende più difficile l'exeresi chirurgica a causa della formazione di abbondante tessuto fibroso. Inoltre, l'iniezione è spesso seguita dal rigetto prolungato della sostanza, inconveniente fastidioso che lascia cicatrici cutanee poco accettabili[4,12].

Nel 1987 Ogita [16] ha proposto l'uso di un farmaco l 'OK-432 (Picibanil), derivato streptococcico preparato con Penicillina G, inizialmente per i casi non resecabili, successivamente dati i risultati promettenti, è stato proposto anche come trattamento di prima scelta [5,10,11,17]. La procedura prevede l'iniezione di questa sostanza, 0,1-0,2 mg per volta, all'interno della cisti .Tale sostanza viene diluita con soluzione fisiologica (1/100) e iniettata all'interno della cisti previa aspirazione della linfa contenuta, senza superare il dosaggio di 0,2 mg. Nelle forme microcistiche di solito non si aspira alcuna quantità di liquido per cui si procede comunque all'iniezione di una quantita di OK-432 diluito fino ad ottenere un leggero aumento di volume della lesione (Fig. 4,5.14).

I risultati preliminari nel caso di linfangiomi macrocistici danno una regressione completa nel 90 % circa dei casi[11, 17], nelle forme microcistiche la risoluzione completa o parziale si ha nel 40 % circa dei casi [17]. Va segnalato anche che l'uso dell'OK-432 non complica un eventuale intervento chirurgico successivo.Vanno esclusi da questo trattamento i casi con documentata allergia alla penicillina per il rischio di reazioni anafilattiche.

Per concludere si può dire che anche il trattamento dei linfangiomi del collo prevede due possibilità di terapia: chirurgica e scleroterapica. Le due tecniche possono essere combinate nel senso di operare i casi non responsivi alla scleroterapia oppure di sclerosare i residui o le recidive dopo chirurgia.

Bibliografia

1) Alqahtani A., Nguyen L.T., Flageole H., Shaw K., Laberge J.M. 25 years' experience with lymphangiomas in children. J Ped Surg 1999 Jul.; 34(7): 1164-8

2) Bianchi D., Crombleholme T., D'Alton M Cystic hygroma and lymphangioma. Fetology.Mc Graw-Hill Medical Publishing Division 2000 Chapter 32: 255-261

3) Castanon M., Margarit J., Carrasco R., Vancells M., Albert A., Morales L. Long-term fol-low-up of nineteen cystic lymphangiomas treated with fibrin sealant. J Ped Surg 1999 Aug.; 34(8): 1276-9

4) Dubois J., Garel L., Abela A., Laberge L., Yazbeck S. Lymphangiomas in children: percutaneous sclerotherapy with an alcoholic solution of vs.in RaBinlncrv 1W7 7.04 6(1-M4

5) Giguere C.M., Bauman N.M., Sato Y., Burke D.K., Greinwald J.H., Prans S., Kelley P., Georgeson K., Smith R.J. Treatment oflymphangi-omas with OK-432 (Picibanil) sclerotherapy: a prospective multi-institutional trial. Arch Otolarynol. Head Neck Surg2002 Oct.; 128(10): 1137-44

6) Hartl D.M., Roger G., Denoyelle F., Nicollas R., Triglia J.M., Garabedian E.N. Extensive lym-phangioma presenting with upper airway obstruction. Arch. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 nov.; 126(11): 1378-82

7) Hsieh Y.Y., Hsuesh S., Hsueh C., Lin J.N., Luo C.C., Lay J.Y., Huang C.S. Pathological analysis of congenital cervical cysts in children: years of experience at Chang Gung Memorial Hospital. Chang Gung Med J. 2003 Feb; 26(2): 107-13

8) Jankowski R.,Beaudoin E.,Kanny G.,Wayoff M.,Moneret-Vautrin D.A. Accidents d'hypersensibilite a la trombine consecutifs a 1'emploi de colles biologiques. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1992;109:95-9

9) Kennedy T.L., Whitaker M., Pellitteri P., Wood W.E. Cystic hygroma/lymphangioma: a rational approach to management. Laryngoscope 2001 Nov.; 111 (11Ptl): 1929-37

10) Laranne J., Keski-Nisula L., Rautio R., Rautiainen M., Airaksinen M. OK-432 (Picibainil) therapy for lymphangiomas in children. Eur Arch Otorhinolaryngol 2002 May; 259 (5): 274-8

11) Luzzatto C., Midrio P., Tchaprassian Z., Guglielmi M. Sclerosing treatment of lymhangiomas with OK-432. Arch. Dis Child 2000, 82 (4). 316-318

2) Martinot V.,Descamps S.,Fevrier P.,Patenotre P.,Breviere J.M. Piette F., Pellerin P. Evaluation du traitement des lymphangiomes kystiques par injection percutanee d'Ethibloc chez 20 patients. Arch. Pediatr 1997; 4:8-14.

13) Midrio P., Zadra N., Grismondi G., Suma V., Pitton M.A., Salvatori S., Gamba P. EXIT procedure in a twin gestation and review of the literature.Am J of Perinatology 2001,18(.7):357-62

14) Mulliken J.B. Vascular malformations of the head and neck Vascular birthmarks.. W B Saunders Company 1988: 301-316

15) Ogita K., Suita S., Taguchi T., Yamanouchi T., Masumoto K., Tsukimoto K., Nakano H. Outcom Cystic hygroma and experience of intrauterine treatment. Fetal Diagn Ther 2001 Mar-Apr; 16(2): 105-10.

16) Ogita S.,Tsuto t.,Deduci E.,Tokiwa K.,Nagashima M.,Iwai N. OK-432 therapy for unresectable lymphangiomas in children. J Fed Surg 1991,26 (3):263-70

17) Ogita S.,Tsuto T.,Nakamura K.,Deguchi E.,Iwai N. OK-432 therapy in 64 patients with lym-phangioma. J Ped Surg 1994,29 (6):784-85

18) Orford J., Barker A., Thonell S., King P., Murphy J. Bleomycin therapy for cystic hygroma. J Ped Surg 1995, 30(.9): 1282-1287.

19) Ravitch M., Rush B. Jr. Cystic hygroma. Pediatric Surgery. Year book Medical Publisher inc. 1986, vol. 1: 533-539.

20) Shets S., Nussbaum A.R., Hutschins G.M., Sanders R.C. Cystic hygromas in children: sonographic-pathologic correlation. Radiology 1987, 162: 821-824.

21) Siegel M.J., Glazer H.S., St. Amour T.E:, Rosenthal D.D. Lymphangiomas in children: MR Imaging. Radiology 1989; 170: 467-470.

22) Tanaka K., Inomata Y., Utsunomiya H., Uemoto S., Asonuma K., Katayama T., Ozawa K., Hashida M. Sclerosing therapy with bleomycin emulsion for lymphangioma in children. Pediatr Surg Int 1990, 5: 270-273.

Capitolo 15

Neuroblastoma e sarcomi dei tessuti molli del collo

C. Spinelli, Al. Bertocchini, P. Signoretti, S. Federici, M. Lima

Il tumore dei tessuti molli è una neoplasia che origina nei cosiddetti tessuti molli, ossia muscoli, tendini (il tessuto connettivo), i vasi sanguigni o linfatici, le articolazioni e il tessuto adiposo.

Tra i *tumori muscolari* possiamo ritrovare rabdomiomi, leiomiomi (benigni); rabdomiosarcomi e leiomiosarcomi (maligni). Tra i *tumori fibrosi* (connettivo): istiocitoma fibroso, fibromatosi (forme benigne); fibrosarcoma congenito infantile (border-line); istiocitoma fibroso maligno, fibrosarcoma (forme maligne); e il sarcoma sinoviale di origine *cartilaginea.* Tra *tumori vascolari* possiamo ritrovare emangiomi (forme benigne); emangiomi istiocitoidi, emangiopericitomi (forme border-line); angiosarcomi, sarcomi di Kaposi (forme maligne) [1]. Tra i *tumori del tessuto adiposo* lipomi, lipoblastoma (benigno), liposarcoma (maligno).

I suddetti tessuti originano dal mesenchima, tessuto connettivo embrionale indifferenziato che si deriva dal mesoderma. Tra i tumori dei tessuti molli sono classificati anche i *tumori neurogenici*: neuroblastoma (tumore neuroectodermale primitivo periferico) che origina dal neuroectoderma embrionale, tumore maligno del perinervio periferico e tumore neuroectodermico primitivo (PPNET). Da menzionare anche il sarcoma alveolare della parte molle di origine sconosciuta.

I più frequenti tumori benigni dei tessuti molli del collo sono l'emangioendotelioma, la fibromatosi-miofibromatosi, l'istiocitoma fibroso e il lipoblastoma. Tra le neoplasie border-line dei tumori dei tessuti molli del collo ritroviamo il fibrosarcoma congenito infantile. Tra le forme maligne il rabdomiosarcoma e il neuroblastoma cervicale sono i più frequenti; inoltre l'istiocitoma fibroso maligno, l'angiosarcoma, il fibrosarcoma, il leiomiosarcoma, il sarcoma sinoviale e il condrosarcoma.

Nel 20% dei casi i tumori dei tessuti molli del collo colpiscono bambini sotto l'anno di vita. Nel 75% dei casi in questo gruppo di bambini l'istologia è benigna e gli istotipi più frequenti sono l'emangioendotelioma, la fibromatosi-miofibromatosi, meno frequenti istiocitoma fibroso e lipoblastoma. La forma border-line il fibrosarcoma congenito infantile è raro, ma è definito tale perché l'incidenza di manifestazioni a distanza è molto bassa. Tra le forme maligne i principali tipi istologici sono il rabdomiosarcoma embrionale e il neuroblastoma cervicale. Nel primo anno di

vita i tumori dei tessuti molli del collo sono più spesso benigni, in contrasto con gli stessi tumori nelle prime due decadi dove si ha una più alta incidenza di forme maligne. La forma tumorale fibroplastica-miofibroplastica è più frequente nei bambini sotto l'anno di vita, mentre i tumori neurogenici e miogenici sono molto più frequenti nei bambini al di sopra di un anno [2].

Nei bambini ed adolescenti il fibrosarcoma quando si presenta nell'80% dei casi ha una localizzazione della malattia, mentre nel 20% al momento della diagnosi sono già presenti metastasi a distanza. Solo il 25% dei neuroblastomi si presentano con una localizzazione della malattia, mentre nel 50% dei casi i bambini hanno metastasi a distanza al momento della diagnosi[3].

I tumori dei tessuti molli più frequentemente si presentano oltre che nel collo, nella testa, nel tronco e meno frequentemente nelle estremità[2]. Il trattamento è chirurgico, l'escissione chirurgica è l'unico metodo di controllo del tumore. La terapia chirurgica può essere associata a radioterapia e chemioterapia. La prognosi più infausta si ha per l'angiosarcoma e per il rabdomiosarcoma[4]. Mentre per il condrosarcoma, il dermatofibrosarcoma la sopravvivenza è vicina al 100% [5]. I pazienti affetti da istiocitoma fibroso maligno e da fibrosarcoma hanno una sopravvivenza intermedia dal 60% al 70% a 5 anni [5]. La peggiore sopravvivenza, come già accennato, meno del 50% a 5 anni si ha nei pazienti con angiosarcoma e rabdomiosarcoma in ordine decrescente [5].

SARCOMI

Tra le forme maligne i sarcomi costituiscono meno dell'1% di tutti i tumori maligni nella popolazione generale e solo dal 5% al 15% di questi sarcomi si manifestano nella regione della testa e del collo. In età pediatrica un caso su tre sarcomi si presenta nella testa e nel collo. Occasionalmente questi tumori sono associati a sindromi genetiche o ad esposizioni a radiazioni avvenute precedentemente la comparsa della neoplasia, ma più comunemente non esiste una chiara etiologia. Vi sono infatti condizioni ereditarie ed alcuni sindromi, congenite e non, che si associano ad un aumento del rischio di sviluppare questo tipo di neoplasia: la sindrome di Li-Fraumeni, ad esempio è correlata ad un elevato rischio di sviluppare diversi tipi di sarcomi, la trisomia 11 spesso risulta associata al fibrosarcoma infantile, la neurofibromatosi di tipo 1 comporta un elevato rischio di sviluppare schwannomi benigni e maligni, l'istiocitoma fibroso maligno può essere associato ad alterazioni emopoietiche quali il mieloma multiplo e linfomi.

L'istiocitoma fibroso maligno, l'angiosarcoma, in particolare il rabdomiosarcoma (anche l'osteosarcoma ma non tumore dei tessuti molli) sono i tipi istologici più comuni di sarcoma della testa e del collo anche se più del 20% di questi tumori rimangono non classificati.

Le varie linee differenziative del tessuto connettivo danno origine a neoplasie composte da cellule che durante il loro accrescimento tenderanno ad avvicinarsi alla linea differenziativa di origine. Non è raro, tuttavia, che il tessuto neoplastico sia talmente indifferenziato da poterne riconoscere l'origine mesenchimale ma non poter essere collocato in alcuna delle differenziazioni del tessuto connettivo, in questi casi si parla di "*sarcomi non altrimenti differenziati*". Per poter distinguere i sarcomi maligni dalle corrispettive forme benigne e poter stabilire l'istotipo di appartenenza occorre un centro di anatomia patologica con una buona esperienza nel settore dei tumori dei tessuti molli. L'introduzione negli ultimi decenni dell'immunoistochimica e della citogenetica nella pratica di laboratorio ha aumentato considerevolmente l'accuratezza diagnostica. Diversi studi hanno dimostrato che, a differenza del sottotipo istologico, il grado di malignità di un sarcoma delle parti molli inflenza la storia clinica della malattia, ad un alto grado di malignità frequentemente si associa un com-

portamento più aggressivo del tumore ed un maggiore rischio di recidive locali dopo una terapia chirurgica.

La storia naturale di questi tumori varia considerevolmente a seconda della sede di insorgenza e del grado di malignità. Quando originano in una sede superficiale il primo segno a manifestarsi è rappresentato da una tumefazione, frequentemente non dolente, di consistenza dura, spesso con struttura parenchimatosa, mobile alla palpazione e senza alcun segno flogistico che possa orientare verso una differente diagnosi. In seguito, visto il carattere prevalentemente espansivo piuttosto che infiltrativo di queste neoplasie, possono manifestarsi sindromi da compressione, specifiche per le sedi di insorgenza e per le strutture compresse dalla crescita tumorale. Nelle neoplasie che colpiscono sedi viscerali, come il retroperitoneo e l'apparato digerente, i sintomi d'esordio dei sarcomi delle parti molli sono consequenza della compressione ab intrinseco e ab estrinseco delle strutture vicine. Quando i tumori maligni del tessuto connettivo insorgono a livello del collo la sintomatologia varia a seconda della regione interessata dall'accrescimento della neoplasia. I sintomi più frequenti possono essere la disfonia, legata alla infiltrazione del nervo ricorrente, la disfagia, conseguente ad una stenosi dell'esofago, e la dispnea, per interessamento delle vie aeree superiori o per limitazione ai movimenti della gabbia toracica. Altri sintomi meno comuni possono essere l'ostruzione nasale e la paralisi dei nervi cranici.

La stadiazione è molto importante per la scelta del trattamento. Il sarcoma dei tessuti molli si classifica secondo i seguenti stadi:

Stadio 1A: cellule tumorali ben differenziate o moderatamente ben differenziate; il tumore può essere superficiale o profondo, ma è di dimensioni minori di 5 cm., non diffuso ai linfonodi, nè ad altri organi.

Stadio 1B: cellule tumorali ben differenziate o moderatamente ben differenziate; il tumore è superficiale e misura più di 5 cm., ma non si è diffuso ai linfonodi nè ad altri organi.

Stadio 2A: cellule tumorali ben differenziate o moderatamente ben differenziate; il tumore è profondo e misura più di 5 cm., ma non si è diffuso ai linfonodi nè ad altri organi.

Stadio 2B: cellule tumorali scarsamente differenziate o indifferenziate; il tumore può essere superficiale o profondo, ma è di dimensioni minori di 5 cm., non diffuso ai linfonodi, ne ad altri organi.

Stadio 2C: cellule tumorali scarsamente differenziate o indifferenziate; il tumore è superficiale e misura più di 5 cm., ma non si è diffuso ai linfonodi, ne ad altri organi.

Stadio 3: cellule tumorali scarsamente differenziate o indifferenziate; il tumore è profondo e misura più di 5 cm., ma non si è diffuso ai linfonodi, nè ad altri organi.

Stadio 4: il tumore può essersi diffuso ai linfonodi regionali o ad altri organi, dal collo al polmone o alla testa.

La scelta della terapia dipende dal tipo e dallo stadio del tumore, nonché dall'età e dalle condizioni generali del paziente. Per lo stadio 1A, 1B e 2A il trattamento prevede la chirurgia per asportare il tumore, attuando poi possibilmente una radioterapia post-operatoria; oppure radioterapia + chirurgia o la sola radioterapia. Per lo stadio 2B, 2C e 3 le opzioni terapeutiche sono costituite dalla sola chirurgia per asportare il tumore oppure la chirurgia per asportare il tumore + la radioterapia postoperatoria oppure la sola radioterapia oppure la radioterapia e/o la chemioterapia pre-operatoria, possibilmente seguite da radioterapia. Per lo stadio 4 l'approccio terapeutico prevede, se ha invaso i linfonodi, la chirurgia per asportare il tumore e la dissezione linfonodale, possibilmente seguita da radioterapia oppure radioterapia prima e dopo l'intervento chirurgico con dissezione linfonodale o è possibile la partecipazione ad uno studio clinico mirante a valutare l'efficacia della chirurgia e/o radioterapia seguite da chemioterapia. Se il tumore ha raggiunto i polmoni si può scegliere tra la chirurgia per asportare il tumore più radioterapia e chirurgia per asportare le metastasi polmonari oppure chirurgia per

asportare il tumore primitivo seguita da radioterapia oppure radioterapia possibilmente seguita da chemioterapia. Se il tumore si è diffuso il trattamento può consistere in chirurgia per asportare il tumore con radioterapia pre o post operatoria, possibilmente seguita dalla chemioterapia oppure chemioterapia pagliativa per ridurre il dolore e i fastidi causati dal tumore.

La terapia chirurgica è quindi il trattamento centrale di queste forme maligne con alcune eccezioni nella popolazione pediatrica. La chemioterapia adiuvante come si è visto è utilizzata e/o in alcuni studi per sarcomi molto aggressivi anche l'uso di radioterapia adiuvante è importante per il controllo della malattia. La prognosi dipende dal grado del tumore e dal tipo istologico [6]. Si è visto che pochi farmaci risultano efficaci contro i sarcomi dei tessuti molli in età pediatrica, l'Adriamicina, l'Epirubicina, e l'Ifosfamide con delle risposte che comunque non superano il 20%.

Nei casi di malattia localizzata in cui sia stata eseguita una efficace terapia locale e il tumore abbia un basso grado di malignità la prognosi è abbastanza buona. A parità di stadiazione clinica un alto grado di malignità si associa ad una elevata probabilità di recidive locali, sostenute da cloni neoplastici più aggressivi di quelli di partenza, la possibilità di una guarigione completa in questi giovani pazienti cala drasticamente al 50% con una severa prognosi quod vitam. Le metastasi a distanza vengono divise a seconda dell'organo coinvolto in polmonari ed extrapolmonari. In presenza di una singola metastasi polmonare l'aspettativa di vita dei pazienti non è fortemente compromessa, se non sussistono ulteriori fattori sfavorevoli è indicata anche una metastasectomia, con un significativo beneficio in termini di sopravvivenza. Quando insorgono metastasi viscerali multiple sfortunamente l'aspettativa dei pazienti si misura in termini di mesi.

In considerazione della bassa incidenza di questi tumori risulta difficile poter creare dei gruppi di pazienti numericamenti sufficiente per poter svolgere delle sperimentazioni cliniche. Questo problema rafforza l'idea di trattare i pazienti in centri che possano offrire le migliori cure e possano sfruttare i risultati ottenuti per poter tracciare eventuali linee guida nella terapia di questi tumori.

RABDOMIOSARCOMA

Il rabdomiosarcoma è il più frequente sarcoma dei tessuti molli nell'infanzia e rappresenta circa 5- 8% di tutti i tumori pediatrici e il 50-70% di tutti i sarcomi (Fig.1.15).

L'incidenza annuale del rabdomiosarcoma è 5-8 casi su 1 milione di individui < di 15 aa[7].

L'età d'insorgenza è massima intorno a 4 aa, con un picco d'incidenza tra i 2 ed i 6 aa. ed i 15-19 aa.. Esiste una più alta incidenza in Spagna e nella popolazione bianca ed ispanica negli Stati Uniti d'America. L'incidenza più bassa si riscontra in alcune parti dell'Asia (Cina, Giappone, India e Filippine) [8-9]. Il rapporto maschi:femmine è di 1.4:1 ma non ci sono differenze per la forma che insorge nella testa e nel collo. Il 35% dei rabdomiosarcoma insorgono nella testa e nel collo. L'etiologia rimane sconosciuta. Il rabdomiosarcoma può essere associato a sindromi familiari come la neurofibromatosi e la sindrome di Li-Fraumeni, sebbene la maggior parte dei casi insorge sporadicamente. E' stato osservato un rischio maggiore in questi soggetti di sviluppo di cancro della mammella, di tumori cerebrali e di carcinoma adrenocorticale [10].

Da un punto di vista istologico sono stati descritti 4 sottotipi: forma embrionale (50-60%); alveolare (20%); pleomorfica (1%) e indifferenziata (10-20%). Il contenuto di DNA del rabdomiosarcoma è considerato segno importante per la prognosi; tumori iperdiploidi sono stati associati ad una migliore prognosi, tetraploidi tumori ad una prognosi intermedia e tumori diploidi ad una prognosi infausta.

Le possibili sedi d'insorgenza di un rabdomiosarcoma sono numerosi: il collo, la testa (orbita, naso-faringe, seni paranasali,

orecchio medio, ecc.), il torace, l'addome, gli organi genitali, il tratto urinario e anche gli arti [11]. Nel collo si presenta come una massa palpabile asintomatica. Questo tumore tende a estendersi per continuità o tramite metastasi linfatiche ed ematiche. L'incidenza di una compromissione linfonodale al momento della diagnosi del rabdomiosarcoma del collo e della testa è < del 10%, le metastasi ematiche colpiscono più spesso i polmoni (40-50%), il midollo osseo (20-30%) e l'osso (10%); si hanno metastasi nel 10-20% dei casi [12-13].

Le indagini diagnostiche, importanti anche per la stadiazione sono radiografie, TAC, RMN, scintigrafia ossea e biopsia osteomidollare, questa ultima risulta positiva nel 10% dei casi. Gli esami di laboratorio devono prevedere esami ematici completi che spesso evidenziano anemia e trombocitopenia nel caso in cui ci fosse un coinvolgimento del midollo osseo. Test di funzionalità epatica, elettroliti (calcio, magnesio, fosforo) e test di funzionalità renale sono da dosare prima dell'inizio della chemioterapia. Puntura del midollo osseo bilaterale e biopsie ossee sono indicate per la stadiazione. Radiografie del torace e scintigrafie ossee sono indicate anch'esse per la stadiazione per il follow-up. Una TC del collo, della testa, dei polmoni e del fegato dovrebbe essere eseguita in tutti i casi per valutare l'estensione della neoplasia primaria e la presenza di malattia metastatica. La risonanza magnetica è indagine più sensibile e più specifica per evidenziare il coinvolgimento delle strutture adiacenti e per considerare la possibilità di una resezione totale.

La stadiazione del tumore è stata formulata dall'Intergroup rhabdomyosarcoma clinical staging system [14-15]. Questa classificazione prevede 4 gruppi clinici che a seconda dell'estensione della neoplasia hanno diversi sottogruppi. Gruppo I : A) tumore localizzato, confinato nella sede di origine-resezione completa. B) tumore localizzato infiltrante la sede di origine-resezione completa. Gruppo II A) tumore localizzato-resezione con residuo microscopico della malattia B) tumore che si estende localmente (linfonodi regionali positivi)-resezione completa C) tumore che si estende localmente (linfonodi regionali positivi)-resezione con residuo macroscopico della malattia Gruppo III A) importante residuo della malattia dopo biopsia chirurgica B) importante residuo di malattia dopo un'ampia resezione Gruppo IV Metastasi a distanza nessuna sede di tumore primitivo con o senza linfonodi regionali positivi.

Il trattamento del rabdomiosarcoma del collo prevede un approccio multidisciplinare ed include biopsia tissutale o escissione completa, chemioterapia multifarmacologica e radioterapia.

La terapia prevede la rimozione chirurgica del tumore e spesso viene fatta precedere dalla radioterapia o dalla chemioterapia (neoadiuvante), allo scopo di ridurre le dimensioni del tumore e quindi facilitare la resezione chirurgica. Pertanto la terapia chirurgica è il trattamento principale che può prevedere una completa resezione, una parziale resezione o la sola biopsia. Il protocollo di chemioterapia più comune prevede la combinazione di vincristina + actinomicinaD + ciclosfofamide [16]. Protocolli alternativi prevedono l'uso di etoposide o ifosfamide in combinazione con ciclosfosfamide [17]. Agenti possibili da addizionare sono il cisplatino, la decarbazina ed altri per i tumori resistenti in stadi avanzati di malattia [18]. La durata della chemioterapia varia da 32 a 52 settimane sulla base dello stadio clinico al momento della diagnosi. La radioterapia può essere anch'essa, come citato, un trattamento adiuvante[11]. La radioterapia di solito è iniziata dopo 4-6 settimane dall'induzione della chemioterapia. Infatti la sopravvivenza del rabdomiosarcoma in età pediatrica è migliorata con l'uso di polichemioterapia (multifarmaci) e radioterapia. I pazienti con stadio avanzato di malattia sono a rischio elevato di fallimento della terapia e richiedono quindi una terapia più aggressiva [19]. La sopravvivenza globale a 5 aa. risulta circa del 55-60%. La sopravvivenza libera da malattie a 5 aa. è del circa 70% [20].

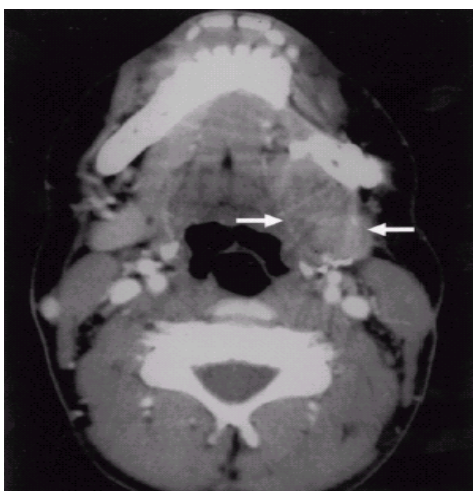



Figura1,15. *Rabdomiosarcoma. TC mostrante neoformazione disomogenea dei tessuti molli localizzata nel triangolo cervicale anteriore sinistro in bambino di 14 anni.*

ALTRI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI

I sarcomi dei tessuti molli non-rabdomiosarcomatosi sono il 3% di tutti i tumori nei bambini.

Nei lattanti e nei giovani bambini spesso non sono molto aggressivi e grazie alla chirurgia hanno un eccellente prognosi mentre i sarcomi che si presentano durante l'adolescenza hanno un comportamento molto simile a quella della popolazione adulta. Spesso questi tumori si presentano senza dolore e come masse asintomatiche del collo. In generale l'escissione locale radicale del tumore è il trattamento di scelta. Può essere utilizzata terapia audiuvante in associazione con il trattamento chirurgico se esiste una difficoltà ad ottenere un'escissione radicale della neoplasia.

FIBROSARCOMA

Il fibrosarcoma è il più comune dei sarcomi dei tessuti molli nei bambini sotto l'anno di vita ed è il più comune sarcoma dei tessuti molli dopo il rabdomiosarcoma in tutti i bambini (11%) [21] e il 15-20% si presenta nella testa e nel collo [22]. Due sono le fascie d'età dove più frequentemente possono insorgere: piccoli sotto i 5 anni e bambini di 10-15 anni; nel primo caso si presentano con una evoluzione sicuramente più benigna. I fibrosarcomi che si presentano nel primo anno di vita raramente metastizzano rispetto alle forme che si presentano nei bambini più grandi e in questo caso quindi il solo trattamento chirurgico di escissione locale è sufficiente. La radioterapia è indicata se l'escissione completa non è possibile. Il fibrosarcoma negli adolescenti invece è molto più aggressivo e quindi richiede una terapia multi-step. La sopravvivenza per i tumori non metastatici varia da 83-92% nei bambini sotto i 5 anni di età ed è di circa il 60% nei bambini più grandi [22-23].

TUMORE MALIGNO DEL PERINERVIO PERIFERICO

Questo tumore rappresenta circa il 5% di tutti i tumori sarcomatosi nei bambini e il 10% si presenta nella testa e nel collo. Si presenta con dolore, parestesie, astenia muscolare. E' associato con neurofibromatosi tipo 1 [24]. Clinicamente è molto simile al fibrosarcoma, ma è sicuramente molto più aggressivo. La sola escissione chirurgica non è quasi mai sufficiente e pertanto si può associare a radioterapia e a chemioterapia. Nel protocollo chemioterapico i farmaci più utilizzati sono i seguenti: vincristina, actinomicina D, ciclifosfamide e doxorubicina [25]. La sopravvivenza è generalmente buona per le forme a stadi precoci (50-75%) e povera per i tumori in stadi avanzati (15-30%).

SARCOMA SINOVIALE

E' raro nei bambini, ma quando insorge si localizza alla testa, collo e tronco nei 15-20% dei casi [26]. Nei bambini più grandi e nei giovani adulti si presenta istologicamente molto simile al fibrosarcoma. In contrasto con gli altri

sarcomi dei tessuti molli non-rabdomiosarcomatosi comunemente il sarcoma sinoviale si presenta al momento della diagnosi con metastasi sia ai linfonodi che ai polmoni. Il tumore primitivo è trattato con un'escissione locale, mentre esiste ancora un dibattito sul ruolo della radio e chemio terapia in questi pazienti; comunque i pazienti con malattia metastatica dovrebbero ricevere sempre la chemioterapia. La percentuale di sopravvivenza a 5 anni supera il 50%.

EMANGIOPERICITOMA

E' il 3% di tutti i tumori sarcomatosi dei tessuti molli e avviene più comunemente negli arti inferiori e nel retroperitoneo; raramente però si presentano nel collo. L'escissione locale della massa e la chemioterapia post-operatoria sono i trattamenti raccomandati, la radioterapia è aggiunta nei tumori che non permettono una resezione completa. L'emangiopericitoma nei piccoli è associato ad una migliore prognosi rispetto ai bambini più grandi ed agli adulti. La sopravvivenza a 5 anni di questo tumore dipende dallo stadio della malattia ed il range varia dal 30 al 70%[27,28].

ISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO

E' un raro sarcoma che si presenta comunemente nella testa e nel collo. Questo tumore raramente compare durante il primo anno di vita. Mutazioni del braccio corto del cromosoma 19 sono stati osservati in questo tumore [29]. Il trattamento di scelta è l'escissione chirurgica locale della neoplasia e l'irradiazione del tumore residuo. Questi tumori sono chemiosensibili. La sopravvivenza a 3 anni nei tumori che insorgono nella testa e nel collo è maggiore del 50% [30].

SARCOMA ALVEOLARE DELLA PARTE MOLLE

E' un tumore raro nell'infanzia, ma quando si presenta colpisce il collo e la testa. La cellula da cui insorge la neoplasia non è conosciuta. La diagnosi si basa sulle caratteristiche del tessuto al microscopio elettronico. Il trattamento è chirurgico e prevede l'escissione totale della neoplasia; la radioterapia e la chemioterapia sono riservati alla malattia recidivante e alla forme metastatiche.

PPNET e SARCOMA di EWING

Ambedue le entità appartengono alla gruppo di neoplasie a piccole cellule di neoplasie a origine neuroectodermica.

Il sarcoma di Ewing (SE) si distingue in una forma ossea e una extraossea a carico delle parti molli. Una variante caratterizzata da cellule apparteneti ad un diverso stadio maturativo-differenziativo è conosciuta come *tumore neuroectodermico primitivo* (PPNET). Ambedue le forme rappresentano le forme di più facile riscontro fra i sarcomi delle parti molli non rabdomisarcomatosi pediatrici; sono neoplasie tipiche dell'addolescenza, raro al di sotto dei 4 anni di vita [31], e hanno origine dalla parete toracica, dalle vertebre, nella pelvi e negli arti.

Ambedue le entità nosologiche hanno in comune geneticamente una doppia traslocazione t(11;22)(q24;q12) [32], che si riscontra anche in altre neoplasie del tipo neuroectodermico, come il neuroblastoma. La neoplasia sarebbe la conseguenza di un *imput neoplastico* sulle cellule neurali colinergiche parasimpatiche postgangliari; ciò spiegherebbe la molteplicità delle sedi colpite. Il SE è caratterizzato da cellule antamente indifferenziate, mentre il PPNET da cellule con parziale maturazione/differenziazione neurale; perciò le due neoplasie debbono essere considerata i due estremi di una stessa entità neoplastica.

L'espressione fenotipica del PPNET più caratteristica è la presenza di rosette di Horner-Wright, che sono gruppi di 6-8 cellule che si allungano verso un ipotetico punto centrale, verso cui confluiscono i prolungamenti apicali delle cellule. Le cellule di queste rosette contengono glicogeno; la rete reticolare ed i de-

Figura 2,15. *PPNET in bambino di 6 anni a partenza dall'arco posteriore della 1ª costa.*

positi di collagene amorfa, PAS positiva, sono più abbondanti che nel SE [31,33,34]. Questi tumori sono stati confusi e descritti, in più di una occasione, come NBL periferici. Senza dubbio, questa confusione può essere chiarita con l'immunoistochimica (assenza di CD99 nel NBL e positività nel SE) e con la biologia molecolare (alterazioni di p16 nel NBL, non riscontrabile nel SE e presenza in quest'ultimo di traslocazione t(11,22) assente nel NBL)[31,33,34].

Le sedi più colpite sono le estremità, la pelvi, la parete toracica, il capo ed il collo. Quest'ultima localizzazione è riportata in modo significativo in alcune casistiche pediatriche recenti di Windfurrhr (23 pazienti)[35], di Vaccani (11 pazienti)[36] e di Chow (3 casi)[37].

La sintomatologia è tipicamente correlata alla sede di insorgenza; la comparsa di una tumefazione evidente e/o la palpazione della stessa massa indolente è spesso il primo segno. Talora può essere presente febbre. La diagnosi differenziale va posta con osteomieliti, osteosarcoma, tumori ossei benigni, linfoma osseo o metastasi.

Il laboratorio non apporta alcuna facilitazione alla diagnosi; dosaggio della NSE può elevato nei casi di PPNET e normalizzarsi nei casi responsivi alla terapia, mentre valori elevati dell'LDH sembra avere una certa correlazione con una prognosi peggiore.

L'ecografia è l'esame strumentale di 1° livello, seguito dalla RM che fornisce importanti indicazioni sullo stato del midollo osseo e sulle parti molli, in particolare la presenza di aree non-perfuse (probabilmente necrotiche) evidenziabili in sezioni T2 sono associate a un rischio aumentato di metastasi indicando una forma più aggressiva[38].

I SE ad alto rischio sono caratterizzati da metastasi alla diagnosi, dimensioni ed estensione neoplastiche maggiori, e da valori elevati dell'LDH [35-38].

I casi di SE e/o PPNET a localizzazione cervicale richiedono un approccio iniziale chirurgico, ove l'escissione sia possibile, e chemioterapico ad alte dosi. Nei casi non chirurgicamente resecabili e/o poco responsive alla chemioterapia la radioterapia è usata per il controllo locale della malattia[36].

La prognosi di soppravvivenza e libera da eventi è compresa fra il 50% e il 70%.

NEUROBLASTOMA

L'incidenza annuale del neuroblastoma è di 10.6 casi su 1 milione nei soggetti di età inferiore ai 15 anni con un picco intorno ai 18 mesi di età. Il neuroblastoma colpisce la regione della testa e del collo nel 2-4% dei casi [39] i maschi sono leggermente più colpiti (rapporto maschi:femmine 1.2:1). Il neuroblastoma rappresenta l'8-10% di tutti i tumori pediatrici. L'eziologia è sconosciuta. Si sviluppa dalla cresta neurale ed è quindi riscontrabile lungo tutto l'asse cranio-spinale e si associa all'amplificazione dell'oncogene N-myc ed alla delezione del cromosoma 1p. L'amplificazione N-myc protoncogene è associato con una cattiva prognosi [40]. In contrasto a queste l'espressione del recettore geneA della tirosinachinasi (TRK-A) è associato ad una evoluzione clinica e biologica favorevole ed una buona sopravvivenza [41]. Neoplasie della stessa linea con un minor grado di malignità sono il ganglioneuroblastoma e il ganglioneuroma; i 3 partners istologici di questi tumori (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma) riflettono uno spettro di maturazione e differenziazione. Il neuroblastoma è composto da neuroblasti al cui grado di differenziazione è strettamente legata la prognosi.

Le sedi più frequentemente colpite dal tumore sono la regione cervicale, il torace, l'addome e la pelvi, mentre le metastasi si riscontrano per lo più in sede epatica, midollare, ossea, sottocutanea e retrobulbare. La sintomatologia è strettamente legata alla sede della lesione. Per le forme cervicali i sintomi e i segni maggiormente presenti sono sindromi da compressione del midollo, crisi ipertensive dovute ad eventuale increzione di catecolammine, rush cutanei, irritabilità, ipersudorazaione, dolori osteo-articolari, astenia, calo ponderale, febbre, pallore, dolore locale, ecchimosi periorbitali, disfunzioni neurologiche. Di solito i pazienti con neuroblastoma cervicale si presentano con una massa dura nella regione laterale del collo ed hanno meno di 1 anno di vita. La sindrome di Horner potrebbe essere vista[43]. Il neuroblastoma cervicale può essere confuso con un'infezione locale e riconosciuto solo dopo una incisione e drenaggio della massa. Nella metà dei casi sono presenti metastasi al momento della diagnosi, soprattutto al polmone, fegato, ossa, cute e midollo osseo.

L'iter diagnostico si basa sugli esami di laboratorio (un aumento dei livelli di catecolammine e di acido vanillil mandelico nelle urine, sulla radiologia (RX torace, Ecografia addome, TAC, RMN, scintigrafia), sulla citogenetica e la biologia molecolare (N-myc, delezione 1p), sull'aspirato midollare e sulla biopsia ossea (Fig. 3.15).

Esistono 3 sistemi di classificazione per il neuroblastoma: 1 International Neuroblastoma Staging System (INSS) è usato comunemente nei protocolli terapeutici; 2 Children's Cancer Study Group System (CCSG); 3 Pediatric Oncology Group (POG) [43].

Figura 3.15*: Neuroblastoma cervicale sinistro in un bambino di 12 anni.*

Il compito del chirurgo pediatra è quello di asportare la massa secondo il criterio della radicalità macroscopica e di quantificare l'estensione tumorale esplorando i linfonodi regionali e le cavità in cui è insorto il tumore, o di limitarsi ad eseguire delle biopsie per la stadiazione. La chemioterapia e la radioterapia possono essere utili in alternativa o a complemento del trattamento chirurgico specie nel cosiddetto stadio IV S la cui prognosi è decisamente favorevole. I protocolli comuni della chemioterapia prevedono ciclofosfamide, doxorubicina, con cisplatino ed etoposide riservati ai tumori più resistenti[44]. Tradizionalmente la radioterapia è stata usata per neuroblastomi cervicali resecati in modo incompleto. Adesso l'uso della radioterapia è stato ridimensionato a causa della sensibilità della neoplasia a molti agenti chemioterapici.

La guarigione, secondo il Gruppo Italiano Neuroblastoma, si ha nel 40-60% dei casi ed è strettamente legata allo stadio della malattia, alla localizzazione primitiva ed alle caratteristiche biologiche. La classificazione del neuroblastoma prevede vari stadi:

Stadio 1: Il tumore non supera la linea mediana, è completamente resecato e non si estende ad altre aree del corpo.

Stadio2A: Il tumore non supera la linea mediana,ma non è completamente resecabile. Il tumore non si estende ad altre aree del corpo e non interessa i linfonodi locoregionali.

Stadio2B: Il tumore può non essere completamente resecabile e non si estende ad altre aree del corpo. Sono interessati solo i linfonodi dallo stesso lato del tumore.

Stadio3: Il tumore supera la linea mediana, non è completamente resecabile ed i linfonodi regionali sono interessati. Questo stadio comprende anche i tumori che non superano la linea mediana ma che interessano i linfonodi del lato opposto del corpo.

Stadio4: Il tumore dà metastasi ai linfonodi distanti, al midollo osseo, al fegato, alla cute e/o ad altri organi.

Stadio4S: Il tumore dà metastasi confinate al fegato, alla cute e/o al midollo osseo senza evidenza radiologica di metastasi ossee nei bambini sotto i 12 mesi [20].

La prognosi della neoplasia è variabile a seconda degli stadi, dal 18 al 95% la sopravvivenza a cinque anni.

Bibliografia

1. Coffin CM, Dehner LP. Vascular tumors in children and adolescents: a clinopathologic study of 228 tumors in 222 patients Pathol Annu. 28(1): 97-120, 1993

2. Coffin CM, Dehner LP. Soft tissue tumors in first year of life: a report of 190 cases Pediatr Pathol. 10(4): 509-526, 1990

3. Dillon P, Maurer H, Jenkins J, Krummel T, Parham D, Webber B, Salzaberg A. A prospective study of nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas in the pediatric age group J Pediatr Surg. 27(2):241-244, discussion 244-245, 1992

4. Fredmann AM, Reiman HM, Woods JE. Soft-tissue sarcomas of the head and neck Am. J Surg. 158(4):367-372, 1989

5. Wanebo HJ, Koness RJ, McFarlane JK, Eilber FR, Byers RM, Elias EG, Spiro RH. Head and neck sarcoma: report of the head and neck sarcoma registry. Society of head andneck surgeons committee on research. Head Neck 14(1): 1-7, 1992.

6. Sturgis EM, Potter BO. Sarcomas of the head and neck region Curr. Opin. Oncol.15(3):239-252, 2003

7.Gillespie MB, Marshall DT, Day TA, Mitchell AO, White DR, Barredo JC. Pediatric rhabdomyosarcoma of the head and neck. Curr Treat Options Oncol. 2006 Jan; 7(1):13-22

8. Stiller CA, Parkin DM. Geographic and etnic variations in the incidence of childhood cancer. Br Med Bull 1996 Oct;52(4): 682-703

9.Stiller CA, Parkin DM. International variations in the incidence of childhood soft tissue sarcomas Paediatric Perinal Epidermiol 107-19, 1948

10. Hartley AL, Birch JM, Blair V. Patterns of cancer in the families of children with soft tissue sarcoma Cancer 72: 923-930, 1993

11. Bradford WB, Jose BO, Butler D, Lindberg RD, Paris K, Spanos WJ Jr., Patel CC, Bertolone SJ. Rhabdomyo-sarcoma in children- a ten years review J Ky Med Assoc. 96(10):399-402, 1998

12. Krskova L, Mrhalova M, Sumerauer D, Kodet R. Rhabdomyosarcoma: molecular diagnostics of patients classified by morphology and immunohistochemistry with emphasis on bone marrow and purged peripheral blood progenitor cells involvement. Virchows Arch 2005 Dec 20;1-10

13. Carli M, Colombatti R, Oberlin O, Bisogno G, Treuner J, Koscielniak E, Tridello G, Garaventa A, Pinkerton R, Stevens M. European intergroup studies (MMT4-89 and MMT4-91) on childhood metastatic rhabdomyosarcoma: final results and analysis of prognostic factors. J Clin Oncol 2005 Jan 1; 23(1): 248

14. Crist WM, Garnsey L, Beltangady MS. Prognosis in children with rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II J Clin Oncol 8: 443-452, 1990

15. Crist WM, Gehan EA, Ragab AH. The third International Rhabdomyosarcoma Study J Clin Oncol 13: 610-630, 1995

16.Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M.The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study II Cancer 71: 1904-1922, 1993

17. Obach D, Rey A, Oberlin O, Sanchez De Toledo J, Terrier-Lacombe MJ, Van Unnik A, Quintana E, Stevens MC. Soft tissue sarcoma or malignant mesenchymal tumors in the first year of life: experience of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Malignant Mesenchymal Tumor Commitee. J Clin Oncol 2005 Jul 1;23(19):4363-71

18. Gillespie MB, Marshall DT, Day Ta, Mitchell AO, White Dr, Barredo JC. Pediatric rhabdomyosarcoma of the head and neck. Curr Treat Options Oncol 2006 Jan; 7(1):13-22

19. Kraus DH; Saenz NC; Golamudi S, Heller G; Moustakis M, Gardiner S, Gerald WL, Ghavimi F, La Quaglia MP: Pediatric rhabdomyosarcoma of the head and neck Am. J Surg. 174(5): 556-560, 1997

20.Herrera JM, Krebss A, Harris P. Childhood tumors. Surg Clin North Am 80(2):747-760, 2000.

21. Miser J, Pizzo P. Soft tissue sarcomas in childhood Pediatr Clin North Am 32:779-800, 1985

22.yang CP, Hung IJ, Jaing TH, Shih LY, Chang WH. Cancer in infants: a review of 82 cases. Pediatr Hematol Oncol 2005 Sep, 22(6): 463-81 Review

23. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M, Eurocare Working Group. Childhood cancer survival trends in Europe: a EUROCARE Working Group Study. I Clin Oncol 2005 Jun 1;23(16):3742-51

24. Glover TW, Stein CK, Legius E. Molecular and cytogenetic analysis of tumors in von Recklinghausen neurofibromatosis Genes Chromosome Cancer 3: 62-70, 1991

25.Neville H, Corpron C, Blakely ML, Andrassy R. Pediatric neurofibrosarcoma. J Pediatric Surg 2003 Mar; 38(3): 343-6, discussion 343-6 Review

26. Simunjak B, Petric V, Bedekovic V, Cupic H, Hat J. Dimensions and otcome of synovial sarcoma of the head and neck: case presentation and review of the literature. J Otholaryngol 2005 Dec; 34(6): 420-3

27. Borg MF, Forstner DF, Benjamin CS. Childhood Haemangiopericytoma. Med Pediatr Oncol 2003 May; 40(5): 331-4

28. Ferrari A, Casanova M, Bisogno G, Mattke A, Meazza C, Gronchi A, Cecchetto G, Fidani P, Kunz D, Treuner J, Carli M. Hemangiopericytoma in pediatric age: a report from the Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. Cancer 2001 Nov 15; 92(10): 2692-8

29. Rydholm A, Mandahl N, Heim S. Malignant fibrous histiocytomas with a 19p marker chromosome have increased relapse rates Genes Chromosomes Cancer 2: 296-299, 1990

30. Shinjo K. Analysis of ptognostic factors and chemotheraphy of malignant fibrous histiocytoma of soft tissue: a preliminary report. Jpn J Clin Oncol 1994; 24: 154-9

31. Llombart-Bosch A, Carda C, Peydro-Olaya A. Soft tissue Ewing's sarcoma. Characterization in established cultures and xenografts with evidence of a neuroctodermic phenotype. Cancer 1990; 66: 2589-601

32. Kovar H. Progress in the molecular biology of Ewing tumors. Sarcoma 1998; 2:3-17

33. Llombart-Bosch A, Blache R, Peydro-Olaya A. Ultrastructural study of 28 cases of Ewing's sarcoma: typical and atypical forms. Cancer 1978; 41: 1362-73

34. Llombart-Bosch A, Contesso G, Peydro-Olaya A. Histology, immunohistochemistry and electro microscopy of small round cell tumors of bone. Sem Diagn Pathol 1996; 13: 153-70

35. Windfuhr JP. Primitive neuroectodermal tumor of the head and neck: incidence, diagnosis, and management. Ann Otol Rhino Laryngol 2004 Jul; 113(7): 533-43

36. Vaccani JP, Forte V, de Jong AL, Taylor G. Ewing's sarcoma of the head and neck in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1999 May 25; 48(3): 209-16

37. Chow E, Merchant TE, Pappo A, Jenkins JJ, Shah AB, Kun LE. Cutaneous and subcutaneous Ewing's sarcoma: an indolent disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys Jan 15; 46(2): 433-8

38. Dunst J, Ahrens S, Paulussen M, Burdach S, Jurgens H. Prognostic impact of tumor perfusion in MR-imaging studies in Ewing tumors. Strahlenther Onkol 2001 Mar; 177(3): 153-9

39. Papaioannou G, Mc Hugh K. Neuroblastoma in childhood: review and radiological findings. Cancer Imaging 2005 Sep 30;5:116-27

40. Look AT, Hayes FA, Shuster JJ. Clinical relevance of tumor cell ploiyd and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: a pediatric oncology group study J Clin Oncol 1991; 9: 581-91

41. Nakagawara A, Arima-Nakagawara M, Scavarda NJ. Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma New Engl J Med 328: 847-854, 1993

42. Jaffe N, Cassady R, Petersen R, Traggis D. Heterochroma and Horner's syndrome associated with cervical and mediastinal neuroblastoma J Pediatr; 1975; 87:75- 77

43. Brodeur GM, Pritchard J, Bethold F. Revisions in the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment J Clin Oncol 11: 1466-1477, 1993

44. Castel V, Canete A. A comparison of current neuroblastoma chemotherapeutics. Expert Opin Pharmacother 2004 Jan; 5(1): 71-80 Review

Capitolo 16

Il nodulo tiroideo: diagnosi differenziale

G. Cesaretti, C. Spinelli

L'importanza di un corretto inquadramento diagnostico dei noduli tiroidei deriva principalmente dalla necessità di ottenere informazioni precise e dettagliate per una precoce individuazione delle formazioni indicative o a rischio di carcinoma tiroideo, ai fini di poter selezionare accuratamente i soggetti da sottoporre al trattamento chirurgico.

Si definisce nodulo tiroideo una formazione di aspetto e dimensioni variabili situata nel contesto della ghiandola tiroide con peculiarità strutturali diverse nei confronti del restante parenchima, oppure con caratteristiche simili, ma parzialmente o totalmente distinte dal tessuto circostante.

Da rilevare che esistono anche noduli di natura "embriologica" tiroidea che sono situati nella regione cervicale, in posizione "ectopica", al di fuori della tiroide e che, al contrario, nel contesto della ghiandola si possono identificare dei noduli "embriologicamente" non tiroidei.

EPIDEMIOLOGIA

I noduli tiroidei costituiscono la patologia endocrina di più frequente riscontro nella pratica medica. La loro frequenza varia in relazione all'area geografica considerata, in particolare all'apporto iodico e, soprattutto, in rapporto al criterio impiegato per la loro individuazione, in quanto l'uso sempre più diffuso della diagnostica strumentale ha permesso di evidenziare, talora in modo inatteso, la presenza di reperti nodulari che il semplice esame clinico non consentiva di rilevare.

Se valutati su base clinica e, quindi, unicamente sul principio del rilevamento ispettivo o palpatorio, la frequenza risulta pari all'1-2% dei soggetti in età pediatrica ed adolescenziale con una maggiore diffusione nel sesso femminile, nei confronti del 4-5% dei soggetti adulti, potendo determinare la comparsa di gozzo fino al 10% dei casi. Sulla base del rilievo ecografico, la loro frequenza aumenta invece notevolmente fino a raggiungere il 13-50% dei soggetti a seconda delle diverse casistiche, elevandosi, infine, addirittura al 40-60% in base al riscontro autoptico.

CLASSIFICAZIONE

Possono essere distinti in base a diversi criteri (tabella 1).

A. *"STATUS" TIROIDEO:*
° In *soggetti senza tireopatia*;
° In *soggetti con tireopatia* di varia natura.

Tabella 1.16:
Classificazione del nodulo in sede tiroidea

- **Iperplastico**
  - Primitivo
  - Biologicamente benigno
    - Non funzionante
      - Solido
      - Cistico
      - Misto
    - Funzionante
      - Adenoma tossico
      - Gozzo nodulare tossico
  - Biologicamente maligno
    - Carcinoma
      - Papillare
      - Follicolare
      - Midollare
      - Anaplastico
    - Sarcoma
    - Linfoma
  - Secondario o compensatorio
    - Post-chirurgico
    - In agenesia monolobare
    - In ectopia tiroidea perighiandolare
- **Flogistico**
  - Tiroidite acuta suppurativa
  - Tiroidite autoimmune giovanile
  - Tiroidite subacuta localizzata di De Quervain-Giordanengo.
- **Cistico**
  - Pseudocisti
  - Cisti del condotto tireo-glosso
  - Igroma cistico
  - Cisti perijoidea
- **Da tessuto non tiroideo**
  - Cisti paratiroidea
  - Adenoma paratiroideo
  - Teratoma cervicale
  - Metastasi in sede tiroidea

B. *SEDE:*
° *Intratiroidea*: nel contesto del parenchima ghiandolare;
° *Peritiroidea*: in contiguità alla ghiandola;
° *Extratiroidea*: nella regione cervicale, non in diretto contatto con il tessuto tiroideo.
C. *O RIGINE:*
° *Da tessuto tiroideo*:
- In sede intratiroidea;
- In sede peri o extra-tiroidea, trattandosi di noduli di tessuto tiroideo ectopico.

° *Di natura non tiroidea*:
° *Da tessuto embriologicamente correlato alla tiroide*;
° *Da tessuto embriologicamente extratiroideo*.
D. *NUMERO:*
° *Solitari* o singoli o isolati, quando è presente un solo nodulo;
° *Multipli*, quando i noduli sono almeno due; da rilevare che, nell'ambito di una plurinodularità, si definisce *dominante,* il nodulo che ha caratteristiche particolari che lo differenziano dagli altri, sia cliniche (maggiori dimensioni e/o consistenza, rapido accrescimento), sia ecografiche (dimensioni, ecogenicità, ecostruttura).
E. *DIMENSIONI*
All'ispezione e soprattutto alla palpazione è possibile rilevarne le dimensioni, le cui misure esatte possono essere ottenute con precisione con l'indagine ecografica. Possono essere distinti anche in:
° *Modificanti significativamente le dimensioni tiroidee* (nodulo gozzigeno, ossia gozzo nodulare);
° *Non modificanti significativamente le dimensioni tiroidee* (nodulo non gozzigeno).
F. *FORMA*:
° Regolare: rotondeggianti o ovoidali;
° *Irregolare*.
G. *CONSISTENZA/CONTENUTO*:
Possono essere percepiti alla palpazione come duri, elastici, o molli, cui può corrispondere, dal punto di vista della ecostruttura, un contenuto:
° *Anecogeni* (liquidi);
° *Ipoecogeni* o normoecogeni o iperecogeni (solidi);
° *Misti*.
H. *RAPPORTO CON I TESSUTI CIRCOSTANTI*
Il nodulo può essere aderente alla cute sovrastante o ai tessuti molli sottostanti o alle strutture muscolari limitrofe. La appartenenza di una formazione nodulare alla tiroide è determinata dalla consensualità del suo spostamen-

to con l'atto della deglutizione.
I. *FUNZIONE*:
° *Eumetabolici* (normofunzionanti);
°*Tossici* (iperfunzionanti).
J. *RILIEVO SCINTIGRAFICO:*
° *Freddi*;
° *Tiepidi* ("warm");
° *Caldi* ("hot").
K. *CARATTERISTICHE BIOLOGICHE*
° *Citologiche*: benigni, maligni, dubbi o non diagnostici;
° *Istologiche*: iperplastici, neoplastici, colloidi, cistici o tiroiditici.

Da rilevare che la percentuale di malignità è più elevata (20-40%) nel nodulo isolato e si riduce nettamente, all'1% nel gozzo multinodulare. In età pediatrica, il nodulo isolato possiede, di per sé, circa il 10-40% di possibilità di essere un carcinoma, nei confronti del 10% della popolazione adulta; tale eventualità è più elevata, a parità di tutte le altre condizioni, nel sesso maschile.

FATTORI PREDISPONENTI

FATTORI AMBIENTALI

• La *carenza di iodio* è una condizione predisponente alla formazione di noduli tiroidei (*vedi infra, patogenesi*), tanto che nelle aree di endemia gozzigena la frequenza nodulare è nettamente più elevata che nella zone iodiosufficienti. Da rilevare che anche una *supplementa-zione di iodio a dosi eccessive* senza controllo in zone a grave carenza iodica può determinare lo sviluppo di noduli (iperfunzionanti).

• La *esposizione a radiazioni ionizzanti* costituisce un fattore di rischio importante, in quanto è riportata la comparsa di noduli tiroidei benigni o di carcinomi nel 10-30% dei pazienti sottoposti a pregressa terapia radiante a scopo terapeutico per patologia neoplastica (linfomi, leucemie, retinoblastomi, sarcomi) o per altri motivi (ipertrofia timica o tonsillare, emangiomi faciali, acne, eczema, linfadenite tubercolare, *tinea capitis*). Da rilevare che il carcinoma della tiroide ha interessato frequentemente bambini che sono stati esposti ad irradiazione esterna, come dopo le esplosioni atomiche di Hiroshima e Nagasaki, i test atomici delle isole Marshall o l'incidente nucleare di Chernobyl. È importante ricordare che il rischio di carcinoma è inversamente correlato alla dose di esposizione: infatti il rapporto radioterapia erogata/tumore tiroideo è dose-dipendente fino alla dose di circa 15 Gy assorbita dalla tiroide. Pertanto i soggetti che hanno subito una forte dose radiante per alcuni tumori cerebrali (ad esempio, il medulloblastoma) presentano generalmente nel follow-up un minor numero di lesioni neoplastiche tiroidee rispetto a quelli trattati per malattie che richiedono una dose radiante meno elevata (ad esempio, pan-irradiazione per trapianto di midollo).

FATTORI GENETICI

Sicuramente nella eziopatogenesi dei noduli tiroidei svolge un ruolo importante la componente genetica. In particolare sono indicativi in tale senso:

• Le forme familiari di carcinoma midollare tiroideo e la neoplasia endocrina multipla di tipo 2;

• la distribuzione familiare, in genere, talora presente;

• la associazione ad adenoma eutiroideo o tossico e il riscontro nel contesto di un gozzo multinodulare eutiroideo o tossico;

• la dimostrazione della presenza di mutazioni somatiche attivanti del gene del recettore del TSH o del gene che codifica per la subunità α della proteina G (GSα) in molti noduli autonomi iperfunzionanti;

• il riscontro di riarrangiamenti genetici nel 25-33% dei carcinomi papillari tiroidei ed in oltre il 50% dei carcinomi follicolari.

FATTORI IMMUNOLOGICI

Svolgono un ruolo nel caso delle formazio-

ni nodulari nell'ambito della tiroidite autoimmune.

FATTORI ORMONALI

Il TSH svolge un ruolo importante:

• come fattore di crescita del tessuto tiroideo nel gozzo semplice, uni- e multinodulare;

• come fattore di progressione neoplastica in associazione con l'iperestrogenismo e/o con fattori esogeni nel carcinoma.

Da sottolineare anche il ruolo di fattori crescita locali (*vedi infra*), con l'azione permissiva del TSH.

PATOGENESI

La patogenesi dei noduli tiroidei è multifattoriale in rapporto al tipo di nodulo, svolgendo un ruolo prioritario, a seconda delle situazioni, i fattori genetici (ereditarietà o mutazioni acquisite) o i fattori ambientali (irradiazione o carenza iodica).

Le *forme genetiche* di noduli tiroidei rappresentano delle condizioni sporadiche alla base degli adenomi eutiroidei o tossici e di forme particolari di gozzi multinodulari, che rivelano, generalmente, tutte un comportamento biologico peculiare con uno sviluppo progressivo ed irreversibile e scarsamente responsivo alla terapia soppressiva.

Da rilevare che la maggior parte dei noduli tiroidei iperfunzionanti è di origine monoclonale con mutazioni a carico del gene del recettore del TSH o del gene che codifica per la subunità GSα, determinandosi, in quest'ultimo caso, una stimolazione cronica con autonomizzazione del nodulo dal restante parenchima. Tale attivazione costitutiva riguarda anche altri tessuti che utilizzano l'AMPc, configurandosi la sindrome di McCune-Albright (iperfunzione endocrina, displasia ossea, macchie caffè-latte).

Lo sviluppo di noduli tiroidei iperfunzionanti è più frequente nelle zone a grave carenza iodica in cui è stata eseguita una supplementazione con iodio a dosi eccessive senza un controllo congruo, a sottolineare la stretta correlazione tra ambiente e genetica.

Per quanto riguarda i noduli che si verificano nei casi di *tiroidite autoimmune o di tireotossicosi*, il meccanismo patogenetico è determinato da una interazione tra fattori immunitari e aspetti genetici.

Il tipo più frequente di nodulo, ossia la *forma iperplastica* ha un meccanismo di sviluppo piuttosto complesso, essendo comunque fondamentalmente legato alla proliferazione di cellule follicolari primitive, con formazione di nuovi follicoli, le cui cellule conservano caratteristiche identiche a quelle di origine.

Da rilevare che, nell'ambito di uno stesso follicolo, i tireociti possono essere eterogenei in quanto la proliferazione e l'attività funzionale costituiscono aspetti distinti. Esistono pertanto dei cloni cellulari con un elevato potenziale replicativo per una maggiore sensibilità allo stimolo proliferativo ed una aumentata capacità di concentrare attivamente lo iodio, mentre in altre cellule tale elevata funzione ormono-sintetica non è rilevabile. Ne consegue una diversa capacità iodinante: la proliferazione delle cellule con tale elevata competenza, talvolta anche indipendente dal TSH, porta alla formazione di noduli funzionalmente attivi (noduli "*caldi*"), mentre da quelle con un basso potere iodinante deriva la comparsa di follicoli poco attivi (noduli "*freddi*").

La differenza tra le cellule di uno stesso follicolo si esprime anche nella diversa capacità di sintetizzare e di riassorbire la tireoglobulina, derivandone la conseguenza che le cellule con alta capacità sintetica e ridotta capacità riassorbitiva possono originare *macrofollicoli*, mentre, al contrario, le cellule con bassa capacità di sintesi ed elevata possibilità riassorbitiva determinano la formazione di *microfollicoli*.

Su tali cellule follicolari possono intervenire vari fattori di accrescimento tiroideo: fra quelli *endocrini*, il più importante è il TSH, che probabilmente utilizza l'azione permissiva dell'IGF-I, secreta verosimilmente dai

fibroblasti, con elevata capacità di stimolo proliferativo cellulare. In aggiunta, svolgono sicuramente un ruolo anche fattori di crescita locale con *attività paracrina e autocrina:* Epidermal Growth Factor, Fibroblast Growth Factor, Interleuchina-1 e Transforming Growth Factor β ed, in particolare, Thyroid Growth-Stimulating Immunoglobulins appartenente alla classe IgG che agisce in presenza di TSH, determinando uno stimolo alla proliferazione, ma non alla funzione delle cellule follicolari. Su tutti questi fattori agisce probabilmente come modulante lo iodio intratiroideo.

Quando i follicoli vanno incontro a proliferazione, la rete vascolare di supporto può divenire insufficiente, determinandosi un minor apporto di sangue ed in qualche caso una necrosi emorragica con conseguente formazione di tessuto di granulazione. Da questo può originare lo sviluppo di tralci di tessuto fibroso con ridotta distensibilità del parenchima e formazione quindi di pseudonoduli (fibrosi), alcuni dei quali possono presentare depositi calcifici (fibrocalcifici). Il nodulo che nasce così dalla aggregazione di macrofollicoli può, in seguito a necrosi massiva di più follicoli, divenire a contenuto ematico (pseudocisti emorragica).

L'aggregazione di follicoli metabolicamente attivi porta alla formazione di un nodulo caldo che non coincide, per i motivi esposti, con l'adenoma tiroideo, che deriva invece da un unico clone di cellule follicolari a vivace attività replicante, del tutto simile a quella delle cellule fetali e che è quindi costituito da cellule funzionalmente omogenee tra loro (monoclonali). Se la capacità iodinante presente è elevata, il nodulo appare scintigraficamente "caldo", determinandosi nel 20% dei casi anche un quadro di ipertiroidismo periferico; se invece la capacità di concentrare lo iodio è ridotta o assente il nodulo risulta scintigraficamente "freddo". In definitiva, i noduli caldi possono essere costituiti da adenomi funzionanti, ma nella maggior parte dei casi sono invece espressione di zone di autonomia funzionale nell'ambito di un gozzo, costituite da una iperplasia di cellule ad attività elevata iodinante e quindi metabolicamente attive.

DIAGNOSI CLINICA

ANAMNESI

• *Familiare:* mira ad individuare i soggetti con familiarità per neoplasie o per patologie tiroidee in genere, soprattutto su base autoimmunitaria. Da rilevare che le forme ereditarie di carcinoma midollare della tiroide (il 25-40% del totale sono forme familiari o all'interno della MEN 2) sono trasmesse come carattere autosomico dominante e che esistono anche rari casi di carcinoma familiare papillare tiroideo (3%).
• *Personale*: deve essere rivolta a rilevare la residenza attuale o precedente in zone a carenza iodica, una eventuale pregressa esposizione a radiazioni ionizzanti o a mezzi diagnostici interferenti sulla funzione tiroidea, oppure la sensazione soggettiva di variazione delle dimensioni del nodulo stesso.

ESAME CLINICO

Un adeguato esame clinico costituisce la base essenziale per un corretto inquadramento diagnostico, consentendo di individuare con buona probabilità il numero e le caratteristiche essenziali dei noduli tiroidei.

L'*ispezione* mira a valutare la tumefazione nella regione del collo ed osservarne le caratteristiche, quali quelle riguardanti la cute sovrastante (entità della tumefazione, arrossamento o retrazione cicatriziale), le dimensioni, la simmetria, l'eventuale deviazione della trachea, la mobilità con la deglutizione, in quanto la risalita consensuale è indice della natura tiroidea della tumefazione, a meno che non si siano già instaurate aderenze alle regioni circostanti (carcinoma o tiroidite cronica invasiva). Deve anche essere ricercata l'eventuale presenza di circolo iperdinamico ("danza" delle carotidi) o di un turgore delle

vene del collo.

Alla *palpazione*, devono essere ricercati:

• il numero delle formazioni nodulari;

• la eventuale dolorabilità;

• le dimensioni, che possono essere espresse attraverso una comparazione o con una valutazione centimetrica approssimativa;

• le consistenza, ossia le caratteristiche della superficie: liscia e regolare, oppure irregolare o bozzoluta;

• le eventuali aderenze con i tessuti limitrofi: cute sovrastante, tessuti sottostanti, muscoli circostanti;

• la presenza di eventuali linfoadenomegalia latero cervicali che dovranno essere attentamente valutate, descrivendone le caratteristiche semeiologiche (sede, numero, dimensioni, consistenza, aderenze ai tessuti circostanti, mobilità). Da rilevare che il riscontro di tumefazioni linfonodali costituisce spesso il primo segno di carcinoma tiroideo nell'infanzia.

Una particolare attenzione deve essere posta ad escludere altre cause di tumefazione nella regione anterocervicale, tra cui di rilievo, l'ipertrofia dei muscoli sternocleido-mastoidei, le cisti o le neoplasie di natura non tiroidea (linfomi, teratomi e igromi) e nei soggetti con conformazione del collo breve e tozzo, soprattutto se con adiposità, la presenza di tessuto adiposo pre-tiroideo che può simulare esternamente una tumefazione tiroidea.

Completa l'esame obiettivo la *auscultazione* che mira alla ricerca di un eventuale soffio sistolico, come indice di eventuale nodulo iperfunzionante o di una tireotossicosi, condizione che comunque non esclude di per sé la presenza di noduli.

L'esame clinico dovrà essere integrato, soprattutto nel caso di un nodulo di notevoli dimensioni, dalla ricerca dei segni di compressione del nervo ricorrente, quali disfonia, dispnea, disfagia, tosse e stridore e una valutazione otorinolaringoiatrica per l'esame della motilità delle corde vocali (per stabilire una eventuale compressione sul nervo laringeo inferiore).

Esame clinico generale con valutazione delle conseguenze a distanza dalla tiroide e/o degli effetti generali sull'organismo.

Dovrà essere rivolto alla ricerca di segni clinici di:

• *ipertiroidismo* (nodulo iperfunzio-nante o nodulo nel contesto di una tireotossicosi), soprattutto a carico del sistema nervoso (irrequietezza, facile irritabilità, nervosismo, tremori fini alle mani), del sistema cardiovascolare (tachicardia, extrasistoli, segni di circolo iperdinamico, quali la "danza" della carotidi, o l'aumento della pressione differenziale), dell'apparato digerente (diarrea) o dell'apparato oculare (esoftalmo, chemosi, alterazione della motilità oculare) e di ordine più generale, quali dimagrimento con appetito conservato o addirittura aumentato, sudorazione profusa o insofferenza al caldo;

• *ipotiroidismo*, come quello seguente a tiroidite autoimmune giovanile, che può talora associarsi a noduli tiroidei: debolezza, facile stancabilità, riduzione del rendimento scolastico, aumento di peso, rallentamento della curva di crescita, sensazione di freddo, bradicardia, stipsi, cute secca, perdita dei capelli, ritardo puberale o irregolarità mestruale;

• eventuale *diffusione secondaria* a distanza di neoplasie primitivamente tiroidee, che costituisce, per fortuna, un evento assai raro.

DIAGNOSI STRUMENTALE

ECOGRAFIA TIROIDEA

Si tratta di un esame strumentale che ricopre un ruolo fondamentale e che ha sostanzialmente modificato l'iter diagnostico dei noduli tiroidei, consentendo di stabilire con esattezza l'appartenenza alla tiroide di una formazione nodulare della regione del collo e di definirne le varie caratteristiche. In mani esperte, di coloro che hanno esperienza specifica di ecografia pediatrica, si rivela uno strumento essenziale.

Dimostra una sensibilità superiore a quella del semplice esame obiettivo, in quanto è possibile individuare anche noduli che hanno dimensioni di pochi millimetri, altrimenti non rivelabili clinicamente: infatti, con una sonda ecografia *real-time* ad alta risoluzione (7,5 o 10 MHz), si possono identificare formazioni nodulari di dimensioni fino a 1 mm se di natura cistica, fino a 3 mm se di natura solida.

Nello specifico, l'ecografia ci precisa:

• *Il numero*, consentendo di identificare anche quelli non palpabili (generalmente con un diametro maggiore inferiore a 1 cm) e di definire quello dominante, ossia il nodulo con caratteristiche più sospette.

• *Le dimensioni*, permettendo di calcolare il volume della formazione attraverso la formula dell'ellissoide di rotazione [(lunghezza x spessore x larghezza x π/6 (0,52)]; l'indagine consente inoltre di valutare nel tempo con esattezza le eventuali variazioni di volume, considerando significative quelle maggiori del 30%.

• *La forma*: regolare, irregolare, rotondeggiante, allungata. La prevalenza del diametro ventro-dorsale rispetto al trasversale ("more tall than wide") potrebbe essere un indice di malignità.

• *La sede esatta*: è possibile convenzionalmente dividere il lobo tiroideo in tre parti per ciascuna delle tre dimensioni, che sono, nell'ordine, la trasversale, la ventro-dorsale e la cranio-caudale, derivandone la individuazione di 27 settori in cui collocare il nodulo. Si definiscono come settori 1-9 quelli craniali, nell'ordine ventrali (1-3; in senso medio-laterale), mediani (4-6) e dorsali (7-9) e con le stesse modalità i settori 10-18 quelli mediani (in senso cranio-caudale) e i settori 19-27 quelli caudali. Naturalmente, a seconda delle dimensioni il nodulo potrà occupare prevalentemente un settore o anche più settori.

• *Il contenuto*: 1) interamente solido, ossia parenchimatoso e quindi ecogeno; 2) interamente liquido, ossia cistico e quindi anecogeno a contenuto sieroso, o colloide (con finissimi echi non strutturati), o necrotico-emorragico (con pareti irregolari, setti e corpuscoli ecoriflettenti); 3) misto (solido e liquido).

• *La ecogenicità*: il nodulo può apparire, rispetto al parenchima circostante, in parte o totalmente: 1) ipo-riflettente (ipoecogeno), motivo di sospetta lesione neoplastica; 2) normo-reflettente (ipoecogeno); 3) iper-riflettente (iperecogeno), indicativo di benignità nel 99% dei casi.

• *La ecostruttura*: può essere ad aspetto omogeneo, oppure finemente o grossolanamente disomogeneo, oppure concamerato o cribroso, con eventuale vegetazione interna, caratterizzata da un gettone di tessuto solido in continuità con la parete.

• *Le caratteristiche dei margini* che possono essere: 1) regolari, lisci e ben presenti ("capsula" o "orletto periferico" o "vallo di benignità" o "*halo-sign*"); 2) assenti, in parte o totalmente senza soluzione di continuo col tessuto circostante, irregolari o frastagliati, con infiltrazione del parenchima tiroideo limitrofo; all'immagine color-doppler l'alone corrisponde alla rete vascolare perinodulare.

• *Le eventuali calcificazioni*, che possono essere: 1) grossolane, con distribuzione a guscio d'uovo, che hanno generalmente carattere di benignità; 2) a spruzzo (finemente punteggiate), rilevate soprattutto come microcalcificazioni, identificabili come spot iperecogeni, del diametro inferiore a 2 mm che orientano verso una patologia maligna, essendo tipiche del carcinoma papillare e rappresentando l'equivalente delle calcificazioni dei corpi psammomatosi.

• *La vascolarizzazione*, valutabile con le tecniche del color-doppler, o del power-doppler, anche con l'ausilio di mezzi di contrasto ecografici, può fornire le informazioni aggiuntive sulla natura del flusso nodulare ed, in particolare, indicare se è di tipo periferico (sostanzialmente "benigno") o se risulta presente anche all'interno del nodulo (potenzialmente "maligno").

Tabella 2.16*.Valori relativi al significato dei rilievi ecografici nella identificazione di una lesione maligna*

	Sensibilità	Specificità	Accuratezza diagnostica	Predittività positiva	Predittività negativa
Microcalcificazioni	93	76	70	78	
Lesione singola	49	61	58	35	74
Assenza di alone	66	46	52	33	77
Margini irregolari	72	63	65	44	85
Ipoecogenicità	83	49	59	40	88
Lesione solida	85	48	59	40	89

• *Le caratteristiche dei linfonodi latero-cervicali*, che costituiscono un dato essenziale per stabilire la natura della linfoadenomegalia. In particolare, appare importante valutare gli elementi ecografici indicativi di lesione sospetta: i margini non ben definiti, la scomparsa o l'asimmetria dell'ilo, il rapporto tra asse maggiore e asse minore (segno di malignità: < 1,5) con profilo rotondeggiante, la corticale ispessita o eccentrica, la presenza di calcificazioni punteggiate all'interno, la ecostruttura disomogenea con aree simil-parenchimali e la vascolarizzazione all'interno aumentata e non uniforme.

Nella *tabella 2* sono riportati i dati relativi al significato dei vari rilievi ecografici nella diagnosi di una lesione maligna. Da rilevare che un solo carattere ecografico non può essere considerato specifico di un nodulo maligno, derivandone che è la combinazione di più aspetti ad essere predittiva delle proprietà biologiche del nodulo.

Da rilevare che talora possono essere scambiati per noduli degli accumuli di sostanza colloide (*lumps*) che si caratterizzano per lesioni anecogene, con diametro inferiore a 10 mm, non circondante da una capsula ben definita e che hanno probabilmente caratteristiche dinamiche.

L'ecografia riveste inoltre, assieme ad altri eventuali strumenti diagnostici, un ruolo importante nella identificazione di *noduli di origine paratiroidea (*adenomi, cisti) che possono essere situati nel contesto della ghiandola o in prossimità/contiguità dei suoi margini posteriori. Un adenoma paratiroideo appare come una formazione solida, omogenea ed ipoecogena rispetto al parenchima tiroideo, di forma ovalare, ma talora con morfologia irregolare: allungata, tubulare, piatta, a clessidra, palmata o digitata.

AGOBIOPSIA CON AGO SOTTILE

L'eventuale indagine successiva è costituita dall'agoaspirato tiroideo che nella esecuzione eco-guidata fornisce una attendibilità diagnostica elevata (accuratezza diagnostica dell'80-90%). È infatti un esame di esecuzione relativamente facile, ben accettato anche in età pediatrica, essenziale nell'iter diagnostico di un nodulo tiroideo, essendo considerato oggi il *gold-standard* diagnostico. Può essere eseguito anche a livello del tessuto linfonodale laterocervicale e consente di eseguire, oltre all'indagine citologica classica, anche altre indagini sul materiale prelevato o sul liquido di lavaggio.

È possibile effettuare tale accertamento normalmente su noduli di dimensioni superiori a 1 cm, ma può essere eseguito da persone esperte anche per dimensioni fino a 5 mm.

Le indicazioni all'impiego dell'agobiopsia tiroidea sono date dal riscontro di:

• nodulo unico isolato, solido o cistico con diametro superiore a 1 cm;

• nodulo dominante in un gozzo multinodulare;

• lesioni nodulari nel contesto della malattia di Basedow o di tiroidite cronica

autoimmune;

• nodulo di qualsiasi dimensioni, se con crescita rapida e/o con linfonodi regionali sospetti;

• aree sfumate di parenchima tiroideo nell'ambito di tiroiditi subacute o croniche di dubbia interpretazione.

La tecnica di esecuzione può essere quella "a mano libera", tenendo con una mano la sonda ecografica e con l'altra la siringa, aspirando, quando sotto controllo ecografico, si rileva che l'ago (eco-riflettente) è giunto nella posizione desiderata ed eseguendo alcuni movimenti di oscillazione; il prelievo può essere effettuato su più punti dello stesso nodulo, a seconda delle sue caratteristiche o anche, naturalmente, su più noduli. Tale modalità di esecuzione si può avvalere di tecniche di marcatura della cute sovrastante al fine di ottimizzare il punto di inserimento dell'ago.

L'altra tecnica di effettuazione è quella che utilizza delle sonde "dedicate" con la guida dell'ago incorporata, richiedendosi uno strumento di puntamento e di aspirazione che migliora la qualità dell'accertamento, anche se potrebbe renderlo più indaginoso. Si fissa una guida alla sonda ecografica, cui corrisponde una immagine di puntamento sullo schermo, per cui inserendo l'ago-cannula (di tipo spinale) nella apposita guida, si segue un percorso ben definito eco-visibile; quando l'ago è arrivato nel punto desiderato, si estrae il mandrino, si collega ad un sistema di aspirazione (pistola Cameco®) e si aspira, eseguendo anche in questo caso dei movimenti di oscillazione e ripetendo eventualmente anche più volte la manovra.

Ricerca su agoaspirato tiroideo

L'esame citologico convenzionale riveste una importanza fondamentale nel corretto inquadramento diagnostico di un nodulo tiroideo, consentendo di definire le caratteristiche delle cellule esaminate e di fornire quindi indicazioni sufficientemente precise sulle caratteristiche biologiche del nodulo. Deve essere eseguito da persone esperte che hanno una specifica esperienza nel settore.

Si ritiene che, per definire adeguato un prelievo citologico di un nodulo tiroideo, sia necessario identificare almeno due vetrini con almeno sei *cluster* cellulari formato ciascuno da 10-20 cellule follicolari ben conservate.

Rimane comunque piuttosto difficoltosa la definizione biologica delle neoformazioni follicolari (6-10% di tutti i prelievi citologici), dal momento che la lettura non consente di discriminare adeguatamente le forme benigne (adenoma follicolare, nodulo iperplastico) dalle forme maligne (carcinoma follicolare, variante follicolare del carcinoma papillare). Per tale motivo, si consiglia generalmente l'asportazione chirurgica per una diagnosi definitiva istologica.

Sul materiale allestito su vetrino è possibile effettuare altre indagini:

• immunocitochimica, per il riconoscimento di marcatori tumorali, quali, ad esempio, la galectina-3 umana, soprattutto nelle lesioni follicolari, e l'Human Bone Marrow Endothelial Cell-1 (HBME1);

• videocitometria (image analysis): studio del contenuto del DNA cellulare per la valutazione della ploidia;

• ricerca di marcatori, mediante tecniche di biologia molecolare, come , ad esempio, le mutazioni del proto-oncogene RET/PTC, o nell'esone 4 del gene oncosoppressore p53;

Sul liquido di lavaggio dell'ago è possibile:

• dosare marcatori quali la tireoglobulina, la calcitonina ed il paratormone;

• ricercare mutazioni genetiche caratteristiche del tumore tiroideo.

SCINTIGRAFIA TIROIDEA

È di impiego assai meno frequente rispetto a qualche anno fa, in quanto la diffusione e, soprattutto, la migliore tecnica ecografica, consentono spesso di inquadrare correttamente la patologia nodulare senza dover ricorrere all'impiego di isotopi radioattivi, anche se i problemi legati alla dosimetria nel bambino sono risolti con l'impiego degli attuali trac-

cianti. Da rilevare in ogni caso che la capacità di risoluzione dell'indagine non è superiore a 8-10 mm (vedi capitolo 7).

La scintigrafia tiroidea, eseguita con tecnezio-99m pertecnetato (^{99m}Tc) o ^{131}Iodio o, se disponibile con ^{123}Iodio, che ha una breve emivita e proprietà fisiche e dosimetriche ottimali in campo pediatrico, consente di:

- attribuire il nodulo individuato alla tiroide;
- fornire un'immagine di funzione della ghiandola e del nodulo (zone di captazione assente, ridotta, normale o aumentata); deve essere ben tenuto presente che, anche se la malignità è più elevata nel nodulo freddo, sia i noduli tiepidi, sia quelli caldi posseggono percentuali di malignità del 4-9%, per cui la presenza di captazione non esclude un carcinoma;
- riconoscere eventuali formazioni tiroidee ectopiche;
- evidenziare anche le zone retrosternali.

Le tecniche scintigrafiche possono essere anche impiegate nella localizzazione delle ghiandole paratiroidi anormali. A tale scopo è utilizzata la metodica della sottrazione acquisendo nel corso dello stesso studio immagini in successione dopo somministrazione di tallio 201 e di 99mTc oppure, più recentemente, l'impiego di ^{99m}Tc-sestamibi per la identificazione del tessuto paratiroideo.

TC ed RM

Possono talora essere richiesti, per meglio definire le caratteristiche del nodulo la radiografia della trachea, di cui può evidenziarne la deviazione o la compressione, la *TAC e/o la RM del collo* che consentono di definire con esattezza le caratteristiche del nodulo e soprattutto i suoi rapporti con gli organi vicini.

ESAMI DI FUNZIONALITA' TIROIDEA

Ricoprono il ruolo di chiarire la caratteristica funzionale del nodulo e quindi di evidenziare una condizione di ipotiroidismo, ma soprattutto una eventuale autonomia funzionale, che si dimostra con FT_4 e FT_3 aumentate in presenza di un TSH ridotto o soppresso (ipertiroidismo franco, ad esempio da adenoma "tossico") o con la sola riduzione dei livelli di TSH in presenza di valori di FT_4 e di FT_3 non aumentati (ipertiroidismo subclinico, ad esempio da adenoma "pretossico").

Utile anche il dosaggio sierico di anticorpi anti-tireoperossidasi e anti-tireoglobulina ed eventualmente anti-tireorecettore, che indicheranno la presenza di una tiroidite autoimmune o di una tireotossicosi, anche se il loro riscontro, di per sé, non esclude una patologia neoplastica.

La valutazione della *calcitonina* deve essere eseguita nel sospetto di un nodulo da attribuire ad un carcinoma midollare. Alcuni hanno raccomandato il suo dosaggio di routine in tutti i soggetti con nodulo tiroideo come screening del carcinoma midollare e della iperplasia delle cellule C, ma tale eventualità rappresenterebbe, secondo altri, un aggravio eccessivo di costi, soprattutto per il frequente verificarsi di risposte di dubbia interpretazione che richiederebbero ulteriori accertamenti. Nel caso in cui la calcitonina risulti elevata con negatività delle corrispondenti indagini molecolari (proto-oncogene RET/PTC), deve essere ripetuto l'accertamento dopo stimolo con pentagastrina, al fine di valutare la migliore opzione chirurgica. Al contrario, l'*antigene carcino-embrionale (CEA)* si positivizza solo nel caso di recidiva e può risultare utile quindi solo nel follow-up.

Utile la valutazione della *tireoglobulina* circolante, un cui incremento deve essere sempre valutato con sospetto, anche se è da tenere presente che il livello sierico può essere aumentato anche in condizioni di iperfunzione o di flogosi tiroidea aspecifica.

GENETICA MOLECOLARE

La formazione di un nodulo tiroideo iperfunzionante può essere determinata:

Tabella 3.16. *Fattori di rischio di un nodulo tiroideo per carcinoma tiroideo in età pediatrica e adolescenziale*

- Familiarità positiva per carcinoma tiroideo
- Anamnesi positiva per irradiazione del collo
- Età infantile (minore è l'età, maggiore è il rischio)
- Sesso maschile (indipendentemente dall'età)
- Nodulo solitario
- Nodulo dominante
- Rapido accrescimento del nodulo (emorragia, malignità, durante terapia soppressiva)
- Dimensioni del nodulo superiori a 5 cm
- Dati clinici (consistenza dura, superficie irregolare, fisso alla deglutizione, scarsamente dolorabile, disfonia, disfagia)
- Presenza di linfonodi laterocervicali e/o sopraclaveare sospetti

• da una mutazione attivante del recettore del TSH;

• da una mutazione attivante della proteina GSα, derivandone una continua stimolazione sulla adenilciclasi.

Nei soggetti con anamnesi familiare positiva per carcinoma midollare della tiroide o un elevato livello di calcitonina sierica, si deve ricerca la mutazione del protooncogene RET/PTC, che, se presente, indicherà la necessità della tiroidectomia profilattica.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale del nodulo tiroideo è fondamentalmente quindi tra formazione benigna e carcinoma tiroideo. Si avvale quindi di un insieme di dati clinici, strumentali e di laboratorio, solo la cui valutazione complessiva è in grado di fornire le informazioni atte a stabilire il comportamento diagnostico più adatto e, conseguentemente, la strategia terapeutica più appropriata.

Sono riportati nella *tabella 3* i fattori di rischio che aumentano la probabilità che la lesioni esaminata possa essere costituita da un carcinoma tiroideo.

Nella *tabella 4* è riportata una *flow-chart* di comportamento diagnostico-differenziale da osservare di fronte ad un nodulo tiroideo in età pediatrica.

Bibliografia essenziale

1. Andreoli M, Sciacchitano S. The thyroid nodule: cytomorphofunctional profile-therapeutic approach. Recenti Progr Med 2005; 96: 32-53.

2. Cesaretti G, Saggese G. Il gozzo: un problema sempre più frequente da sapere affrontare nella pratica quotidiana. Ospedale e Territorio 2004;

3. Cesaretti G, Saggese G: Accurate ultrasonographic evaluation in autoimmune juvenile thyroiditis with subclinical hypothyroidism: a useful tool to establish the treatment. A retrospective study. Horm Res 2003; 60 (s. 2): 107.

4. Conte M, Signoretti P, Caprio F, Grosso M, Boni G, Di Coscio G. Diagnosti per immagini della tiroide. In Dòmini R, Miccoli P, Federici S, Spinelli C. "Endocrinopatie pediatriche di interesse chirurgico", Piccin, Padova 2000

5. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, *et al:* Accuracy of fine needle aspiration biopsy (FNAB) of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical laboratory and imaging approach. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4644-8.

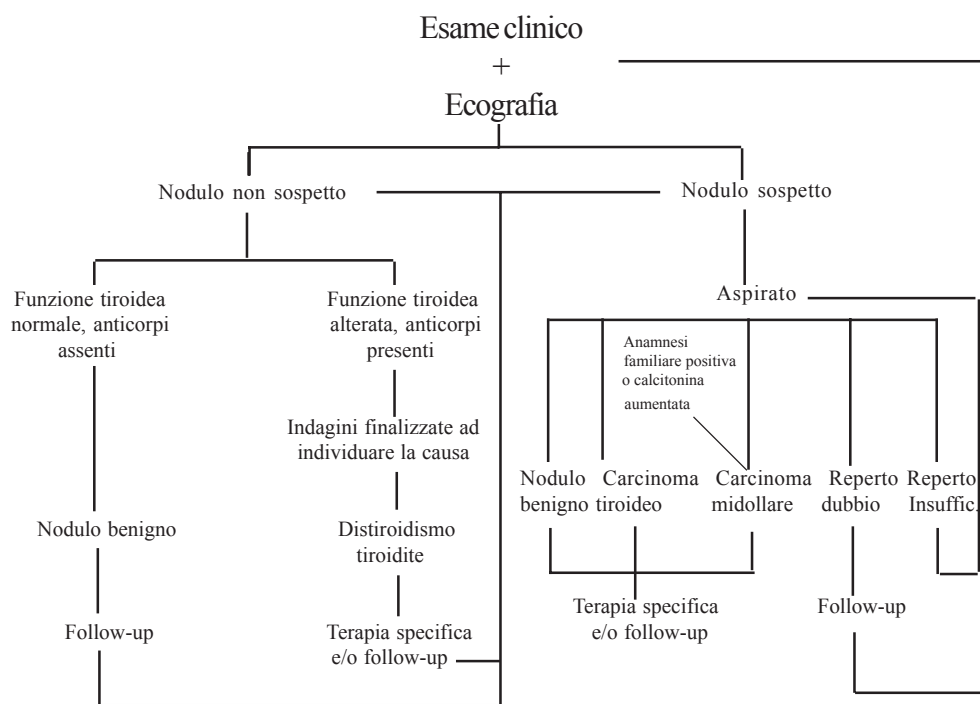
6. Degnan BM, McClellan DR, Francis GL. An analysis of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in children and adolescents. J Pediatr Surg 1996; 31: 903-7.

7. Foley ThP, Peter F. Noduli tiroidei nei bambini e negli adolescenti. In: "Algoritmi Pratici in Endocrinologia Pediatrica", Hochberg Z, ed, Momento Medico srl, Salerno, 2002, pagg. 84-5.

8. Giovannelli G, Bona G, Chiorboli E, *et al*: Patologia tiroidea. In "Endocrinologia Pediatrica", Bernasconi S, Iughetti L, Ghizzoni L, eds, McGraw-Hill Libri Italia srl, Milano, 2001, pagg. 149-188.

9. Koutras DA. Thyroid nodules in children and adolescents: consequences in adult life. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 1283-7.

10. Mussa GC, Bona G, Silvestro L. La tiroide nel

Tabella 4.16. *Noduli tiroidei: Flow-chart diagnostico-differenziale.*

bambino. Edizioni Minerva Medica, II edizione, Torino, 1999.

11. Monzani F, Caraccio N, Casolaro A. Patologia nodulare della tiroide. In "Endocrinopatie Pediatriche di Interesse Chirurgico", Domini R, *et al*, eds, Piccin, Padova, 2000.

12. Saggese G, Cesaretti G, Spinelli C. Eziopatogenesi ed epidemiologia delle endocrinopatie in età evolutiva. In: "Endocrinopatie Pediatriche di Interesse Chirurgico", Domini R, *et al*, eds, Piccin, Padova, 2000, pagg-3-43.

13. Signoretti P, Landa L. Gli ipertiroidismi. In"Endocrinopatie Pediatriche di Interesse Chirurgico", Domini R, *et al*, eds, Piccin, Padova, 2000.

14. Takashima S, Fukuda H, Nomura N, Kishimoto H; Kim T, Kobayashi T. Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. J Clin Ultrasound 1995; 23: 179-184.

15. Valcavi R, Azzarito C, Gallo M, *et a*l: Atti del "Corso di ecografia tiroidea diagnostica ed interventistica". Reggio Emilia, Arcispedale Santa Maria Nuova, 2003.

Capitolo 17

La patologia tiroidea benigna

C. Spinelli, A. Berrettini, A. Taddei, C. Pintus, P. Signoretti

Aumenti isolati o generalizzati della tiroide, rappresentano un riscontro non raro in età pediatrica. Nell'ambito della patologia tiroidea benigna vengono classificate tre entità nosologiche: le tiroiditi, la patologia nodulare e gli ipertiroidismi[1-15].

LE TIROIDITI

La tiroidite è un processo infiammatorio che interessa la tiroide diffusamente o solo parzialmente. Esiste una forma acuta, una subacuta ed una cronica.

TIROIDITE ACUTA

Questa patologia è definita con il termine di tiroidite acuta infettiva o suppurativa. E' una forma rara in età pediatrica e colpisce più spesso bambini debilitati o immunodepressi. L'eziopatogenesi di tale patologia si riconduce ad infezioni del tratto respiratorio (tonsilliti e faringiti) (figura 1) o sepsi generalizzate che possono essere responsabili della diffusione per via ematica o linfatica dei batteri alla ghiandola. In alcuni casi viene evidenziata la presenza di una fistola tra il seno piriforme, prevalentemente il sinistro, e la regione del polo superiore del lobo tiroideo .

In questa forma la terapia non può essere medica bensì chirurgica con asportazione radicale della fistola latero-cervicale del seno piriforme. L'incidenza della tiroidite acuta risulta bassa, grazie alla particolare resistenza della tiroide alle infezioni batteriche per l'alto contenuto di iodio, per la presenza di una capsula e per la ricca vascolarizzazione.

I germi più frequentemente interessati a tale patologia sono gli streptococchi emolitici, gli stafilococchi aurei, gli pneumococchi; più raramente streptococchi viridanti, klebsielle, pseudomonas aureginosa, haemophilus influenzae, escherichia coli, bacillo di Eberth, pneumocisti carinii e actinomiceti. I germi anaerobi sono i maggiori patogeni nel caso di tiroidite acuta secondaria a fistola del seno piriforme.

Clinicamente la tiroidite acuta esordisce con improvvisa comparsa di una tumefazione della ghiandola, spesso monolaterale. Può essere associata a febbre alta, dolore irradiato alla mandibola ed alla regione auricolare e cervicale, disfagia e disfonia. La cute sovrastante alla ghiandola appare calda ed arrossata. La diagnosi differenziale si pone con una lifoadenopatia latero-cervicale, con un

Figura 1.17. *Tiroidite acuta suppurativa in ragazza di 11 anni affetta da tumefazione flogistica della regione cervicale anteriore sinistra. La massa appariva mobile con gli atti della deglutizione e presentava un'area centrale fluttuante. Evidente inclinazione antalgica della testa e del collo dallo stesso lato. Un episodio di faringo-tonsillite con febbre aveva preceduto di 10 giorni la comparsa della tumefazione. L'esame ecografico dell'area cervicale evidenziava una tumefazione ipoecogena disomogenea di 8 x 3 cm nel lobo sinistro della tiroide, con dislocazione tracheale verso il lato destro. La scintigrafia tiroidea con I^{131} dimostrava un'area a bassa captazione, corrispondente al lobo sinistro. La paziente fu trattata con successo con terapia antibiotica mirata ed aspirazioni ripetute, con ago sottile, sotto guida ecografica.*

flemmone cervicale extratiroideo, con una tiroidite sub-acuta, con una emorragia interna ad un adenoma tiroideo, con un carcinoma della tiroide, con una angina di Ludwig e con una pericondrite della cartilagine tiroidea. Per la diagnosi rivestono un ruolo importante gli esami ematochimici (aumento della VES, leucocitosi neutrofila, ormoni tiroidei nei limiti), l'ecografia e la TC della regione cervicale. Per la diagnosi di una eventuale fistola tra seno piriforme e lobo tiroideo si esegue uno studio radiologico con bario della faringe associato ad una laringoscopia . L'interessamento del lobo tiroideo sinistro deve indurre il sospetto di una fistola del seno piriforme. Utile per eseguire l'esame culturale, l'antibiogramma, l'agoaspirazione della tumefazione suppurata.

La terapia consiste in antibiotici ed analgesici associati a drenaggio chirurgico dell'ascesso. Le complicanze tardive di una tiroidite acuta sono rare, le forme severe e diffuse possono determinare ampia distruzione del parenchima tiroideo con ipotiroidismo permanente. La presenza di una fistola tra il seno piriforme ed il polo superiore del lobo tiroideo impone una terapia chirurgica con drenaggio dell'ascesso ed asportazione completa della fistola.

TIROIDITE SUBACUTA

La tiroidite sub-acuta è conosciuta anche con il termine di tiroidite a cellule giganti o tiroidite granulomatosa o tiroidite non suppurativa o tiroidite di De Quervain. Tale patologia è rara in età pediatrica, l'eziologia è virale, spesso è preceduta da una infezione delle alte vie respiratorie. Si presenta acutamente con febbre e dolore tiroideo irradiato in regione mandibolare e auricolare. La tiroide aumenta di volume solo in maniera modesta e asimmetrica. Gli esami ematici rilevano un incremento dei livelli di T_3 e T_4 associati a modesti segni e sintomi di ipertiroidismo che persistono da una a quattro settimane e sono seguiti da un ipotiroidismo transitorio. La malattia di solito persiste globalmente da due a nove mesi.

La terapia prevede farmaci antinfiammatori e acido acetilsalicilico, terapia cortisonica nei casi più severi.

TIROIDITE AUTOIMMUNITARIA

Questa tiroidite è stata descritta per la prima volta da Hashimoto nel 1912. E' la causa piu frequente di ipotiroidismo spontaneo nei bambini, ha un'incidenza di 0.2-1.7% (1 maschi / 9 femmine). La forma linfocitaria giovanile è una forma lieve di malattia autoimmune tiroidea, è la piu frequente in età pediatrica ed è caratterizzata dalla focalità delle lesioni. Si manifesta con gozzo semplice in età compresa tra i 4 ed i 13 anni, senza una grossa diffe-

renza di percentuale tra i due sessi. La tiroide si presenta uniformemente aumentata di volume con una consistenza elastica o duro-elastica con superficie irregolare con capsula integra e con possibile coinvolgimento dei linfonodi cervicali. Istologicamente è presente una diffusa o focale infiltrazione interstiziale linfoplasmacellulare. Con il tempo si manifestano fenomeni di atrofia con trasformazione eosinofila delle cellule epiteliali che assumono l'aspetto di cellule di Hurthle o di Askenazy. Nella tiroidite linfocitaria giovanile tali cellule sono assenti.

Il quadro clinico iniziale è aspecifico. La tiroidite di Hashimoto è caratterizzata da una lenta e progressiva distruzione del parenchima tiroideo con esito finale in ipotiroidismo; nelle fasi iniziali è possibile cogliere quadri clinici di ipertiroidismo, un tempo considerati patognomici solo del morbo di Basedow. Di fondamentale importanza è la ricerca degli anticorpi antimicrosomiali (100%) anticorpi antitireoglobulina (50%), anticorpi bloccanti l'effetto di TSH sulla ormonogenesi (in pazienti con mixedema primario (50%), anticorpi diretti contro antigeni non tiroidei come anticellule parietali gastriche, anticellule surrenaliche ed anticellule muscolari. Pertanto al fine di una diagnosi immunologica completa è necessario valutare non solo l'attività funzionale tiroidea, ma anche la presenza di autoanticorpi organo o non organo specifici nonchè lo studio degli antigeni di istocompatibilità. L'ecografia rappresenta un prezioso elemento discriminante le varie fasi evolutive.

Il trattamento è essenzialmente medico. In assenza di sintomatologia e in presenza di un corredo ormonale ottimale, non va eseguita alcuna terapia, ma solo una scrupolosa osservanza clinica. Nei casi di ipertiroidismo viene adottata la stessa terapia del morbo di Basedow. In caso di ipotiroidismo sub clinico al fine di prevenire l'instaurarsi di un ipotiroidismo conclamato trova indicazione la terapia ormonale sostitutiva con L-Tiroxina da dosare in rapporto ai valori di TSH. In caso di ipotiroidismo franco per perdita funzionale della ghiandola l'unica terapia proponibile è l'ormonoterapia sostitutiva. Rarissimamente la tiroidite autoimmune soprattutto nei giovani pazienti richiede un intervento chirurgico, infatti il volume tiroideo non raggiunge generalmente dimensioni tali da causare turbe meccaniche.

GLI IPERTIROIDISMI

L'ipertiroidismo in età pediatrica è una patologia rara, più requente nel periodo della preadolescenza dove si raccoglie il 90% dell'intera casistica. E' colpito maggiormente il sesso femminile con un rapporto femmine:maschi 5:1. L'ipertiroidismo pediatrico è quasi sempre rappresentato dal morbo di Basedow-Graves (80% femmine - tra i 10-15 anni insorgenza). Rare sono le forme di gozzo tossico nodulare (morbo di Plummer). Rare anche le forme di iperincrezione di TSH nell'ambito di un tumore ipofisario e ancora di quelle non associate a tumore, probabile espressione di una resistenza ipofisaria selettiva agli ormoni tiroidei. Da ricordare anche i casi sporadici di ipertiroidismo da eccesso isolato di T_3. Si può riscontrare un quadro di ipertiroidismo anche nella fase iniziale di una tiroidite cronica linfocitaria.

MORBO DI BASEDOW-GRAVES

Rappresenta la causa più frequente di ipertiroidismo in età pediatrica. Spesso nella famiglia del bambino ci sono componenti che presentano disfunzioni della tiroide sia in difetto che in eccesso. Di norma la malattia è secondaria alla comparsa di anticorpi specifici che agiscono sui recettori del TSH mimando l'azione di questo ormone con conseguente ipertrofia, iperplasia e iperfunzione ghiandolare. Più frequente nel sesso femminile e in età adolescenziale[6].

Il quadro clinico ha uno sviluppo subdolo e spesso la diagnosi viene fatta solo tardivamente. I sintomi più comuni sono l'irri-

tabilità, l'iperattività, l'eretismo psichico, la sudorazione eccessiva, la labilità emotiva, la termofobia, i tremori, il flushing, la diarrea, il dimagrimento con appetito conservato (anzi spesso l'appetito è aumentato) i disturbi del sonno, la diminuzione del rendimento scolastico e la disfunzioni cardiache (aritmie, tachicardie). All'esame obiettivo c'e un aumento delle dimensioni della consistenza della tiroide, che di norma non contiene noduli e presenta limiti precisi. Ci può essere anche un aumento della pressione arteriosa differenziale. Occasionale è presente epatosplenomegalia che può associarsi ad ittero ed ipoprotrombinemia. L'oftalmopatia nei bambini è molto frequente (retrazione palpebrale, fissità dello sguardo, aspetto eccitato, ansioso e spaventato) e associato a dolore, edema palpebrale e congiuntivale. Possono essere presenti anche alterazione della funzione dei muscoli oculari, alterazione dell'integrità corneale e riduzione del visus per compressione del nervo ottico. L'oftalmopatia non è in rapporto alla gravità dell'ipertiroidismo. La diagnosi di malattia di Basedow è una tipica diagnosi clinica. Rivestono comunque un ruolo importante le indagini di laboratorio che rivelano un aumento di T_3 e T_4 totali e libere associata a una riduzione drastica fino alla non dosabilità del TSH e la presenza di anticorpi specifici.

Le opzioni terapeutiche per il trattamento dell'ipertiroidismo secondario alla malattia di Graves sono tre: la terapia farmacologia con antitiroidei di sintesi, l'ablazione della ghiandola tiroidea con iodio radioattivo (I^{-131}) e la tiroidectomia.

La scelta terapeutica risulta controversa.

La terapia medica consiste in farmaci antitiroidei che rappresentano il trattamento iniziale di scelta: metimazolo, propiltiouracile, metiltiouracile, carbimazolo. I farmaci antitiroidei agiscono sia a livello intratiroideo che extratiroideo. Gli effetti a livello intratiroideo sono rappresentati dalla inibizione della organificazione dello iodio e dell'accoppiamento delle iodotirosine, tuttavia è possibile che possano alterare la struttura ed inibire la sintesi della tireoglobulina. Tra gli effetti a livello extratiroideo bisogna ricordare che il propiltiouracile agisce a livello periferico inibendo la conversione della T_4 in T_3; inoltre gli antitiroidei riducono i livelli di anticorpi antitiroidei circolanti e soprattutto degli anticorpi tireostimolanti. Gli antitiroidei di sintesi devono essere somministrati per almeno 18-24 mesi fino alla negativizzazione degli anticorpi tireostimolanti. Gli effetti collaterali di questi farmaci sono rari, se presenti sono: eruzioni cutanee, febbre ed altralgie, granulocitopenia transitoria, disturbi gastrointestinali, o più gravi, ma meno frequenti, agranulocitosi su base immunoallergica (sintomi iniziali faringite e febbre), anemia plastica, trombocitopenia, epatite, ittero colestatico, vasculiti, sindrome lupus like, ipoprotrombinemia, ipoglicemia da comparsa di anticorpi antinsulina. In caso di comparsa degli effetti collaterali gravi i1 farmaco deve essere interrotto immediatamente. I farmaci antitiroidei migliorano anche l'oftalmopatia basedowiana nel bambino.

La terapia con iodio radioattivo è stata tradizionalmente poco consigliata a causa dei teorici rischi di sviluppare un carcinoma della tiroide, una leucemia, altre neoplasie o alterazioni gonadiche.

Ultimamente viene negato il fatto che il carcinoma della tiroide sia un rischio reale e che neppure concreto sia il danno gonadico per la modesta irradiazione dell'apparato genitale. Attualmente l'ablazione della ghiandola tiroidea con iodio radioattivo rappresenta un metodo di terapia efficace, a bassa morbilità nei bambini nel trattamento della malattia di Graves. Il meccanismo di azione consiste nello sfruttare il danno parenchimale secondario alle radiazioni beta che si sprigionano dallo I^{-131} attivamente captato dalla ghiandola. Queste determinano delle endoarteriti nel parenchima tiroideo, una fibrosi interstiziale e una progressiva atrofia del tessuto ghiandolare.

La terapia chirurgica trova indicazione in

presenza di un notevole aumento di volume della tiroide oppure quando la terapia tiroidea non permette un buon controllo della malattia o quando sia necessario un rapido controllo dell'ipertiroidismo o anche il sospetto citologico di un carcinoma associato (0.5-9.9% di tutti i casi). La terapia chirurgica prevede la tiroidectomia totale, la lobectomia totale con lobectomia subtotale controlaterale e la tiroidectomia subtotale. I1 trattamento chirurgico può essere eseguito con tecnica open o con tecnica videoassistita. Il nostro trattamento di scelta è la tiroidectomia totale videoassistita o open, perchè essa non presenta un'incidenza di complicanze postoperatorie più elevate rispetto alla tiroidectomia near total sia per le lesioni del nervo ricorrente che per l'ipoparatiroidismo postoperatorio.

GOZZO NODULARE TOSSICO

a) *Adenoma tossico (morbo di Plummer)*

E' un ipertiroidismo dovuto alla presenza di un nodulo tiroideo iperfunzionante, frequentemente si tratta di un'area nodulare autonoma nell'ambito di un gozzo. La palpazione e l'ecografia della tiroide rilevano la presenza di questo nodulo. La diagnosi si basa su1 referto della scintigrafia che evidenzia una zona ipercaptante il radioiodio in corrispondenza del nodulo palpabile con scarsa o nulla fissazione dei radionuclide nelle zone extranodulare.

b) *Gozzo multinodulare tossico (sindrome di Marine-Lenhardt)*

Nelle zone di endemia gozzigena è molto frequente soprattutto sopra i 50 anni e ha una minore predilezione per il sesso femminile rispetto al morbo di Graves.

L'ipertiroidismo è lieve. Il reperto scintigrafico mostra la presenza di un gozzo con una distribuzione disomogenea del radioiodio, dovuta alla presenza di aree ipercaptanti che corrispondono ai noduli e di aree ipocaptanti nel parenchima extranodulare.

La terapia con antitiroidei di sintesi non è mai il trattamento di scelta perchè i noduli autonomi quasi sempre riprendono la loro attività di produzione ormonale alla cessazione della terapia antitiroidea. Il trattamento con radioiodio di solito viene sconsigliato nei bambini per i possibili effetti a lungo termine, oggi molto discussi, delle radiazioni ionizzanti sulla tiroide e le paratiroidi e i possibili effetti mutageni. I1 trattamento chirurgico è indicato nei soggetti giovani e consiste nella tiroidectomia, intesa a rimuovere tutte le formazioni nodulari, e nella emitiroidectomia nel caso di un adenoma tossico.

L'IPERTIROIDISMO NEL NEONATO (CONGENITO)

L'ipertiroidismo neonatale è una rara patologia ma di notevole importanza clinica poichè potenzialmente letale. Si rivela nel 1-2% dei neonati nati da madri affette da malattie di Graves o di Hashimoto ed è dovuto al passaggio transplacentare di anticorpi stimolanti la funzione tiroidea.

Il parto può essere pretermine con nascita di un neonato piccolo per l'età gestazionale; i sintomi possono essere: gozzo di dimensioni variabili, irritabilità, flushing, tachicardia, ipertensione, scarsa accrescimento ponderale o perdita di peso (benchè il neonato sia vorace), esoftalmo, aritmie cardiache, cardiopatie congestizie, epatoslenomegalia, ittero, linfoadenopatia, trombocitopenia, petecchie, sindrome da iperviscosità, queste ultime per coinvolgimento del sistema reticoloendotliale.

Le indagini di laboratorio sono fondamentali e comprendono la valutazione di TSH, T_3 - T_4 totali e libere, anticorpi antitiroide su cordone ombelicale, o sul siero al momento del parto, nel siero materno, e nel neonato inizialmente ogni 1-3 giorni e in seguito, quando i livelli ormonali si stabilizzano, 2 volte alla settimana. La sintomatologia di solito regredisce totalmente entro 2 mesi, ovvero con la scomparsa degli anticorpi di origine materna; è necessario tuttavia monitorare il TSH e gli ormoni tiroidei circolanti per alcuni mesi per dia-

gnosticare precocemente possibili ricadute o casi di ipertiroidismo persistente.

La terapia dell'ipertiroidismo neonatale consiste in sedazione del bambino, adeguato apporto di liquidi e di ossigeno, normalizzazione della frequenza cardiaca con propanololo, soluzione di ioduro di potassio- soluzione di Lugol al 5-10% per inibire la liberazione di T_4 e T_3 da parte della tiroide, propiltiouracile per inibire la sintesi degli ormoni tiroidei, digitale in caso di scompenso ad alta gittata, monitoraggio ormonale. La prognosi, se il trattamento è effettuato correttamente è generalmente buona.

SINDROME DI MC CUNE ALBRIGHT
(displasia fibrosa poliostatica)

E' caratterizzata dalla presenza di macchie cutanee color caffellatte con iperfunzione endocrina multipla, associazione di ipertiroidismo, pubertà precoce, iperparatiroidismo e sindrome di Cushing. E' più frequente nelle femmine e la terapia chirurgica è il trattamento di elezione [3/6].

IPERTIROIDISMO E TIROIDITE

I processi tiroiditici che possono associarsi ad ipertiroidismo sono essenzialmente due: la tiroidite subacuta e quella di Hashimoto.

a) *La tiroidite subacuta*

L'esordio tiroiditico è spesso acuto con dolore al collo accentuato con la deglutizione e con la posizione distesa e con dolori riflessi alle orecchie, spalle, nuca ed al processo mandibolare. Iperpiressia, malessere, mialgie, astenia, facile esauribilità sono costanti. Associati a questi sintomi e segni può essere presente il quadro dell'ipertiroidismo (tremori, termofobia, tachicardia, insonnia, cardiopalmo). Gli esami di laboratorio rivelano alta VES, leucocitosi, indici aspecifici di flogosi aumentati e la mancata visualizzazione della mappa tiroidea alla scintigrafia. La terapia di elezione prevede acido acetilsalicilico per breve periodo (7-10 gg.) e cortisonici. Nell'infanzia l'ipertiroidismo in corso di tiroidite subacuta è raro e se presente quasi sempre non necessita di terapia.

b) *La tiroidite di Hashimoto*

Il quadro clinico è silente e talvolta asintomatico. Si ha una subdola crescita della tiroide. In circa l'8% dei casi di tiroidite autoimune può associarsi un ipertiroidismo,

da lieve a moderata entità, più frequente in giovane età che in quella adulta e di norma presente nei momenti iniziali della patologia. Questa fase della tiroidite è detta Hashitossicosi e ricalca la sintomatologia del morbo di Basedow. La VES può essere normale o leggermente elevata e i test di funzione tiroidea sono spesso elevati in questa fase.

CAUSE RARE DI IPERTIROIDISMO

a) *Neoplasie tiroidee*

Solo raramente il carcinoma tiroide è causa di ipertiroidismo ed i rari casi segnalati erano costituiti da carcinomi papilliferi con elementi follicolari [11]. Il trattamento è chiaramente chirurgico e consiste in una tiroidectomia totale o subtotale.

b) *Ipersecrezione di TSH*

L'ipersecrezione di TSH può essere dovuta a tumori ipofisari, i quali usualmente secernono solo TSH ma possono anche secernere l'ormone della crescita o la prolattina[12]. Alcuni pazienti con ipersecrezione di TSH non hanno però dimostrato tumori ipofisari, ma presentano una resistenza centrale, quindi ipotalamica - ipofisaria, con sensibilità periferica agli ormoni tiroidei [9/6].

c) *Ingestione di ormone tiroideo*

L'ingestione accidentale o volontaria di ormone tiroideo può produrre tireotossicosi. Il livello circolante di ormone tiroideo esogeno sopprime la secrezione di TSH perciò i livelli sierici di tireoglobulina risultano bassi. Il trattamento con blocco dei recettori betadrenergici è efficace [5/6].

Bibliografia

1. Mann B, Riede E, Runkel N, Buhr HJ. Benign

thyroid gland diseases in childhood and adolescence-early indications for surgical therapy. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd. 1998;115:1044-7.

2.Webb AJ, Brewster S, Newington D. Problems in diagnosis and management of goitre in childhood and adolescence. Br J Surg. 1996 Nov;83(11):1586-90.

3.Hossain MM, Haque MR, Rashid A, Siddiqui MN, Kundu SC, Halder KK, Chowdhury WA. Surgical management of thyroid diseases-a study on 78 cases. Mymensingh Med J. 2002 Jan;11(1):6-8.

4.Liel Y, Ariad S, Barchana M. Long-term follow-up of patients with initially benign thyroid fine-needle aspirations. Thyroid. 2001 Aug;11(8):775-8.

5.Quadbeck B, Pruellage J, Roggenbuck U, Hirche H, Janssen OE, Mann K, Hoermann R. Long-term follow-up of thyroid nodule growth. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2002 Oct;110(7):348-54.

6. Signgoretti P, Landa L. Gli ipertiroidismi. In "Endocrinopatie Pediatriche di interesse Chirurgico", Dòmini R, et al, eds Piccin, Padova 2000

7.Tambouret R, Szyfelbein WM, Pitman MB. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid.Cancer. 1999 Oct 25;87(5):299-305.

8.Gandolfi PP, Frisina A, Raffa M, Renda F, Rocchetti O, Ruggeri C, Tombolini A. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. Acta Biomed Ateneo Parmense. 2004 Aug;75(2):114-7.

9.Kauffmann PR, Dejax C, de Latour M, Dauplat J.The meaning and predictivity of Hurthle cells in fine needle aspiration cytology for thyroid nodular disease.Eur J Surg Oncol. 2004 Sep;30(7):786-9

10.Yamamoto Y, Okumura Y, Sato S, Maki K, Mukai T, Mifune H, Akaki S, Takeda Y, Kanazawa S, Hiraki Y.Gharib H.Differentiation of thyroid nodules using T1-201 scintigraphy quantitative analysis and fine-needle aspiration biopsy.Acta Med Okayama. 2004 Apr;58(2):75-83

11.Erdas E, Licheri S, Pisano G, Pomata M, Daniele GM.Basedow's disease associated with benign and malignant nodular disease of the thyroid: diagnosis and treatment Chir Ital. 2004 Mar-Apr;56(2):175-84

12. Guney E, Ozgen AG, Kabalak T.Is the effect of fine-needle aspiration biopsy on the thyroid nodule volume important to evaluate the effectiveness of suppression therapy?J Endocrinol lnvest. 2003 Jul;26(7):651-4.

13.Bahar G, Braslavsky D, Shpitzer T, Feinmesser R, Avidan S, Popovtzer A, Karl S.The cytological and clinical value of the thyroid "follicular lesion". Am J Otolaryngol. 2003 Jul-Aug;24(4):217-20. PMID: 12884210 [

14.Duek SD, Goldenberg D, Linn S, Krausz MM, Hershko DD.The role of fine-needle aspiration and intraoperative frozen section in the surgical management of solitary thyroid nodules.Surg Today. 2002;32(10):857-61.

15. Tonacchera M, Viacava P, Agretti P, de Marco G, Perri A, di Cosmo C, de Servi M,Miccoli P, Lippi F, Naccarato AG, Pinchera A, Chiovato L, Vitti P.Benign nonfunctioning thyroid adenomas are characterized by a defective targeting to cell membrane or a reduced expression of the sodium iodide symporter protein. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Jan;87(1):352-7.

Capitolo 18

Carcinoma differenziato della tiroide

C.Spinelli, A. Inserra, M. Massimino,
P. Collini, G. Cecchetto

I tumori endocrini in età pediatrica rappresentano approssimativamente il 4-5% di tutte le neoplasie osservate. Il 40-45% di questi tumori originano dalle gonadi, il 30% dalla ghiandola tiroidea ed il 20% dall'ipofisi; i rimanenti casi originano dalle paratiroidi, dalla corteccia e dalla midollare dei surrene.

Il carcinoma indifferenziato (anaplastico) della tiroide in età pediatrica è un istotipo praticamente inesistente. I casi diagnosticati nel passato come carcinoma indifferenziato sono riconducibili a casi di carcinoma midollare della tiroide, carcinoma insulare o linfoma. In realtà, i carcinomi della tiroide di derivazione dall'epitelio follicolare in età pediatrica appartengono ai tipi differenziati. Fra questi, il carcinoma follicolare invasivo è un evento eccezionale. I casi diagnosticati nel passato come carcinoma follicolare invasivo erano in realtà, nella stragrande maggioranza dei casi, carcinomi papillari, v. follicolare. Anche i carcinomi poco differenziati costituiscono un evento raro in questo range di età, ma sono riportati in letteratura. Il termine "carcinoma differenziato della tiroide" (CDT) usato nel presente lavoro comprende quindi i seguenti istotipi di derivazione dall'epitelio follicolare: *il carcinoma papillare ben differenziato, NAS e varianti, il carcinoma follicolare capsulato* (minimamente invasivo), *ed i carcinomi poco differenziati.*

Il CDT non è comune in età pediatrica. Esso rappresenta il 1,4-3% di tutti i carcinomi diagnosticati nei bambini. Questa percentuale corrisponde a circa il 7% dei tumori della testa e del collo in età pediatrica. L'incidenza annua stimata è intorno allo 0,2-0,4 per milione di bambini. Essa non varia significativamente tra i diversi paesi europei o extraeuropei [1,2,3], fatta eccezione per le Repubbliche della Bielorussia e dell'Ucraina, colpite da radiazioni ionizzanti successive all'incidente di Chernobyl del 1986. A partire dal 1990 in queste regioni nei bambini esposti al fallout è stato documentato un incremento di circa trenta volte del carcinoma tiroideo di tipo papillare, specialmente nel gruppo di età inferiore ad un anno al momento del disastro nucleare [4,5,6,7,8]. Il rapporto tra femmine e maschi del CDT varia a seconda dell'età: fino a circa 12 anni (età media del menarca) il rapporto F:M e circa 1:1, mentre cresce a favore delle femmine dopo i 12 anni, fino a raggiungere un

rapporto di circa 3:1, simile a quello degli adulti, verso i 18 anni. Il picco di incidenza è compreso tra 15 e 18 anni di età [2,3].

Il CDT in età pediatrica mostra una invasività elevata sia locale che a distanza, maggiore rispetto ai casi degli adulti. Al momento della diagnosi, infatti, presenta solitamente un'elevata tendenza all'invasione extratiroidea nei tessuti molli del collo, una percentuale elevata di metastasi linfonodali cervicali e di metastasi a distanza (polmone e osso). La presenza di microfocolai neoplastici multipli sia nel lobo omolaterale che controlaterale rispetto alla massa neoplastica principale è quasi la regola. La percentuale di casi con invasione vascolare (circa 30%) è molto elevata. Anche le riprese evolutive di malattia sono più comuni nei bambini rispetto agli adulti. Nonostante tutto questo, la prognosi è eccellente e la mortalità estremamente bassa, nettamente inferiore rispetto a quella degli adulti a parità di diffusione di malattia. Il motivo di questo differente comportamento biologico rimane per ora sconosciuto, ma potrebbero essere coinvolti fattori genetico-molecolari. Riarrangiamenti di RET/PTC sono stati trovati nei carcinomi papillari della tiroide sporadici dei bambini in percentuali più elevate rispetto agli adulti, con notevoli oscillazioni razziali e geografiche. Nei carcinomi papillari della tiroide dei bambini associati all'esposizione a radiazioni dopo l'incidente nucleare di Chernobyl ne è stata riportata un'incidenza particolarmente elevata (67-87%), con RET/PTC3 presente soprattutto nel tipo solido [8,9].

Va ricordato che il TSH stimola la crescita dei tumori tiroidei (i tumori benigni e maligni esprimono recettori per il TSH sulla membrana plasmatica) e che la soppressione dei TSH con la somministrazione esogena di ormone tiroideo viene usata per prevenire la recidiva del carcinoma tiroideo, come pure per controllare le metastasi linfonodali e polmonari. La dose ottimale di levo-tiroxina è la "minima" in grado di sopprimere il TSH ($< 0,3$ mcU/ml) pari circa a 2-2,5 mcg/Kg/die. Questa dose è facilmente somministrabile nei bambini, di solito senza provocare ipertiroidismo.

ASPETTI CLINICI

La presentazione tipica del CDT nel bambino e la scoperta di una massa o di un nodulo tiroideo o di una adenopatia cervicale: i linfonodi cervicali ingranditi, infatti, possono rappresentare il sintomo di esordio di questa affezione. La presenza di sintomi e segni da compressione locale come disfonia, disfagia e dispnea è legata alla presenza di invasione locale extratiroidea. Circa l'80% dei bambini e degli adolescenti con CDT si presenta alla diagnosi con metastasi ai linfonodi regionali ed il 10-20% presenta metastasi a distanza, prevalentemente a livello polmonare [10,11]. Le metastasi polmonari sono usualmente asintomatiche. Tuttavia, una parte di CDT in età pediatrica sono asintomatici e scoperti occasionalmente durante una visita di routine, in cui viene rilevato un nodulo a livello tiroideo o laterocervicale. A differenza dell'adulto, un nodulo tiroideo singolo in un bambino ha moltissime probabilità di essere maligno. Un carcinoma tiroideo è stato trovato in percentuali fino al 40% dei noduli tiroidei dei bambini sottoposti ad esplorazione chirurgica[12,13]. Obiettivamente si rende necessaria una attenta palpazione della tiroide e delle catene linfonodali cervicali bilaterali.

ASPETTI PATOLOGICI

Il 95% circa dei CDT e rappresentata da carcinomi papillari ben differenziati. II restante 5% e formato da carcinomi follicolari capsulati (minimamente invasivi) e carcinomi poco differenziati. Praticamente inesistente in questa età e il carcinoma follicolare invasivo ed il carcinoma indifferenziato (Tabella 1) [2, 14].

Esiste poi il gruppo di carcinomi a cellule

ossifile, sia papillari che follicolari, che comprendono forme sia ben differenziate che poco differenziate. I CDT sono immunoreattivi per tireoglobulina (reattività citoplasmatica) e per TTF1 (reattività nucleare).

Il grado di differenziazione dei CDT stabilito sulla base dell'aspetto morfologico correla in genere con il grado di attività metabolica. Dal punto di vista immunocitochimico le forme poco differenziate mostrano in genere una minore immunoreattività per tireoglobulina e TTF1.

Il CDT papillare in età pediatrica è caratterizzato da una percentuale molto alta di invasione della capsula tiroidea e dei tessuti molli dei collo, e di metastasi linfonodali ed a distanza. Dal punto di vista microscopico, è quasi la regola la presenza di microfocolai neoplastici nel parenchima tiroideo microscopicamente indenne al di fuori della massa neoplastica principale. Anche la presenza di invasione vascolare, che nell'adulto caratterizza le varianti poco differenziate, in età pediatrica e presente nel 30% circa dei casi, senza relazione con la variante istologica.

Rispetto all'adulto, le forme solido-trabecolari sono presenti in una percentuale molto alta.

Una peculiarità del CDT in età pediatrica rispetto all'adulto e che l'*overail survival* non sembra influenzato dalla presenza delle diverse varianti, neanche di quelle poco differerenziate. La presenza delle diverse varianti invece influenza il tipo di presentazione ed il comportamento biologico della neoplasia. Il carcinoma papillare, NAS, e la variante solida/trabecolare appaiono come i più aggressivi, il primo soprattutto all'esordio, con un'elevata percentuale di estensione extratiroidea e di metastasi a distanza, ed il secondo soprattutto durante il follow-up, con una elevata percentuale di recidive.

L'agoaspirato è applicabile per la diagnosi dell'istotipo papillare, sia se eseguito sulla massa tiroidea che sulla metastasi linfonodale. Non è utile invece nella diagnostica differenziale fra

Tabella 1,18. *Carcinoma differenziato della tiroide: istotipi*

	GRADO DI DIFFERENZIAZIONE
carcinoma papillare, NAS	ben differenziato
carcinoma papillare, v.solida/trabecolare	ben differenziato
carcinoma papillare, v. solida-follicolare	ben differenziato
carcinoma papillare, v. solida	ben differenziato
carcinoma papillare, v. follicolare	ben differenziato
carcinoma papillare, v. sclerosante diffusa	ben differenziato
carcinoma papillare, v. microcarcinoma	ben differenziato
carcinoma papillare, v. capsulata	ben differenziato
carcinoma papillare, v. capsulata follicolare	ben differenziato
carcinoma papillare, v.a stroma linfoide	ben differenziato
carcinoma follicolare capsulato (minimamente invasivo)	ben differenziato
carcinoma ben differenziato, NAS	ben differenziato
carcinoma papillare, v. a cellule alte e/o colonnari	poco differenziato
carcinoma insulare	poco differenziato
carcinoma poco differenziato papillare, NAS	poco differenziato
carcinoma poco differenziato, NAS	poco differenziato

un adenoma follicolare ed un carcinoma follicolare capsulato, perché i criteri differenziali sono istologici (invasione della capsula ed invasione vascolare).

L'**esame estemporaneo** al microtomo congelatore è applicabile per la diagnosi dell'istotipo papillare, sia se eseguito sulla massa tiroidea che sulla metastasi linfonodale. Non sempre è utile invece nella diagnostica differenziale fra un adenoma follicolare ed un carcinoma follicolare capsulato, perché i criteri differenziali (invasione della capsula ed invasione vascolare) sono in genere presenti focalmente nella lesione, e non sempre rappresentati nella sezione esaminata all'esame estemporaneo[15-21].

Esame microscopico e campionamento del pezzo operatorio: orientare il pezzo operatorio, con l'aiuto di reperi chirurgici, linfonodi compresi
- rilevare pesi e misure;
- indicare in china la superficie esterna della tiroide;
- procedere a tagli seriati sull'asse orizzontale, da un polo all'altro;
- descrivere tutte le lesioni presenti;
- campionare separatamente in modo topograficamente ricostruibile tutte le lesioni presenti nella tiroide, riportandonella descrizione macroscopica la corrispondenza fra repere e sede del prelievo;
- campionare adeguatamente la massa neoplastica; eseguire prelievi dalla parte periferica della neoplasia in rapporto alle strutture circostanti ed almeno 1 prelievo dalla parte centrale;
- campionare accuratamente soprattutto la periferia se si tratta di lesioni capsulate;
- eseguire almeno 1 prelievo dal parenchima indenne del lobo omolaterale, dall'istmo e dal lobo controlaterale;
- campionare tutti i linfonodi suddivisi per stazioni.

Esame microscopico: atto a descrivere:
- l'istotipo, papillare o follicolare;
- la variante;
- se si tratta di carcinoma ben differenziato o poco differenziato;
- i parametri di stadiazione locale (rapporto con la capsula tiroidea, con i tessuti molli adiacenti, con altre strutture);
- la multifocalità microscopica;
- la presenza di invasione; vascolare;
- lo stato del limite esterno indicato in china (libero da neoplasia, con neoplasia a .... mm., in tessuto neoplastico);
- lo stato dei linfonodi divisi per stazioni;
- la presenza di paratiroidi.

Stadiazione pTNM: Si ricorda che nell'ultima edizione della classificazione TNM/pTNM sono state introdotte sostanziali variazioni nei criteri rispetto all'edizione precedente, che rendono i casi classificati secondo i criteri attuali non comparabili con i dati della letteratura. Si preferisce quindi seguire la vecchia edizione della classificazione TNM/pTNM .

ESAME CLINICO

I bambini che presentano un nodulo clinicamente apprezzabile nel parenchima tiroideo necessitano di un accurato esame clinico della tumefazione tiroidea e dei linfonodi cervicali del compartimento centrale, laterale e sovraclaveare; i linfonodi sottomentonieri e sottomandibolari sono raramente interessati.

In particolare, un nodulo tiroideo palpabile in un bambino o in un adolescente, specialmente se maschio, deve essere sempre considerato un carcinoma fino a dimostrazione contraria [22].

Una adenopatia cervicale, come già sottolineato, può essere la prima manifestazione clinica di un carcinoma tiroideo in età pediatrica. Il rapido accrescimento della massa, l'aumentata consistenza, l'adesione del nodulo ai tessuti circostanti, la presenza di linfonodi palpabili, deve indurre il sospetto di una patologia maligna.

INDAGINI DIAGNOSTICHE

INDAGINI DI LABORATORIO

Nessuna indagine di laboratorio è in grado di poter distinguere una lesione benigna da una maligna ad eccezione della calcitonina, che, se elevata, è diagnostica del carcinoma midollare (il dosaggio della calcitonina circolante è utile per individuare le rare forme di carcinoma midollare sporadico, in genere non sospettabili clinicamente, ed a volte difficilmente

diagnosticabili anche mediante l'esame citologico)[17]. II dosaggio degli ormoni tiroidei liberi circolanti e del TSH deve essere eseguito nel sospetto di un nodulo autonomo iperfunzionante: in questo caso la presenza di un carcinoma diviene altamente improbabile. Analogamente e rilevante escludere, mediante il dosaggio degli anticorpi (AbTRG, AbTPO), la presenza di ipotiroidismo, che se secondario a tiroidite di Hashimoto, puo essere associato sia a gozzo, con consistenza generalmente aumentata, che ad uno o piu noduli.

Il dosaggio della tireoglobulina non e di alcuna utilita ai fini diagnostici e non dovrebbe mai essere richiesto.

ESAME SCINTIGRAFICO

L'esame scintigrafico tiroideo non risulta utile nello screening del nodulo tiroideo nel bambino. In campo pediatrico, esso trova impiego negli stati di ipertiroidismo, come nel morbo di Basedow, nei noduli ad autonomia funzionale, nella diagnosi di agenesia tiroidea in caso di ipotiroidismo neonatale, nell'identificare tessuto tiroideo in sede ectopica o per identificare anomalie della ormonogenesi responsabili di un quadro clinico di gozzo[23].

ECOGRAFIA

L'ecografia della tiroide rappresenta la tecnica diagnostica di approccio alla patologia tiroidea più semplice e rapida ma di limitato valore diagnostico differenziale tra forme benigne e maligne, specialmente in presenza di noduli solitari nei bambini.

Essa è in grado di discriminare lesioni cistiche fino ad 1 mm, solide fino a 3 mm. I caratteri strutturali suggestivi di benignità sono l'anecogenicità, I'iperecogenicità e la presenza di ampie aree colliquative intranodulari. Al contrario, caratteri orientativi per natura maligna del nodulo sono l'ipoecogenicità e le microcalcificazioni. Il riscontro di una lesione cistica non esclude tuttavia la presenza di un carcinoma. L'esame ecografico risulta utile nel rilevare segni di infiltrazione o invasione delle strutture peritiroidee e nella valutazione dei linfonodi cervicali[24-28].

ESAME CITOLOGICO

L'esame citologico mediante agoaspirato, "FNAB" (fine needle aspiration biopsy), rappresenta la procedura più appropriata nella diagnostica dei noduli della tiroide.

L'accuratezza diagnostica dipende dal tipo e dal diametro della lesione. La FNAB rappresenta l'esame guida per l'indicazione chirurgica nei bambini con noduli della tiroide. L'applicazione di questa tecnica non evita nei bambini necessariamente la chirurgia e, in presenza di citologia sospetta o non conclusiva, l'exeresi chirurgica del nodulo deve essere il trattamento di scelta per escludere la malignità. L'accuratezza diagnostica nei carcinomi papillari della tiroide risulta del 90%. Le lesioni follicolari benigne sono indistinguibili da quelle maligne all'esame citologico e pertanto necessitano di una verifica istologica. La ripetizione della FNAB nei bambini, in caso di esame citologico benigno, può non essere necessaria; la persistenza o l'aumento di volume del nodulo e indicativa per la chirurgia. L'applicazione di questa tecnica, può richiedere talvolta nei bambini piccoli una sedazione o l'anestesia generale. L'anestesia spray o la crema può essere una scelta alternativa[29-32].

STADIAZIONE:
CLASSIFICAZIONE TNM/pTNM

Sebbene siano state applicate numerose classificazioni per il carcinoma differenziato della tiroide, come quella di De Groot (classe 1: *tumore limitato alla ghiandola*; classe 2: *metastasi ai linfonodi regionali*;

classe 3: *tumore con invasione extratiroidea*; classe 4: *metastasi a distanza*)[33], la classificazione generalmente più seguita è il sistema TNM (T, secondo le *dimensioni e l'estensione del tumore primitivo*; N, *presenza o meno di metastasi ai linfonodi regionali*; M, *presenza o meno di metastasi a distanza*) [34].

Questa classificazione clinica è utile ai fini prognostici e terapeutici solo se completata da una classificazione patologica (pTNM) della neoplasia (classificazione postoperatoria, eseguita sul pezzo operatorio). Nell'ultima versione della classificazione TNM/pTNM del 2003 sono sostanzialmente cambiati i criteri di classificazione T/pT rispetto alle versioni precedenti. Per poter continuare a confrontare i dati presenti con quelli della letteratura, si consiglia di continuare ad applicare i criteri della classificazione precedente, del 1987.

Si deve comunque ricordare che tale classificazione è stata ampiamente validata come significato prognostico su casistiche dell'adulto, e che tiene in considerazione l'effetto dell'età considerando come cut-off l'età di 45 anni.

Classificazione anatomo-clinica dei linfonodi cervicali

La distribuzione anatomo-clinica dei vari gruppi linfonodali cervicali può essere classificata in sei livelli (vedi capitolo 3).

I gruppi linfonodali cervicali interessati più frequentemente dalle metastasi nei bambini con CDT sono rappresentati dal compartimento centrale (livello VI°: pretracheali, paratracheali e mediastinici superiori) e dai linfonodi della catena giugulare interna (II III e IV livello). Rare sono le metastasi ai linfonodi del I livello[35].

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Riguardo all'estensione ottimale della resezione chirurgica del CDT nei bambini esistono ancora pareri molto discordi.

Non ci sono studi in età pediatrica in cui venga confrontata, in modo prospettico e randomizzato, l'estensione della chirurgia ed il tipo di terapia post-operatoria perché la necessita di un lungo follow-up e la rarità della patologia li rendono infattibili.

Negli adulti il trattamento del CDT è basato su numerosi studi retrospettivi. La terapia chirurgica del CDT negli adulti è determinata dalla presenza di fattori prognostici e lo schema prevalente è rappresentato dalla tiroidectomia totale seguita dalla radioiodioterapia e dalla terapia ormonale soppressiva.

Gli studi sul trattamento chirurgico dei CDT nei bambini, anche se sono numerosi, riportano casistiche limitate di singole istituzioni [36]. Per questo motivo i protocolli terapeutici nei bambini derivano spesso da una estrapolazione da quelli degli adulti[37].

a) TIROIDECTOMIA TOTALE

La maggior parte degli autori indica la tiroidectomia totale come l'intervento di elezione in tutti i bambini affetti da carcinoma differenziato della tiroide.

Questo trattamento è supportato dai seguenti punti:

- la chirurgia radicale rimuove tutto il tessuto tiroideo sede della neoplasia ed eventuali foci tumorali multicentrici nello

Figura 1.18. Loggia tiroidea con esposizione della trachea dopo tiroidectomia totale per CDT in paziente di 12 anni..

stesso lobo o nel lobo controlaterale, che potrebbero rappresentare una potenziale sede di recidiva di malattia [38];

- la presenza di tessuto tiroideo funzionante non permette di utilizzare, in modo adeguatamente sensibile, il dosaggio della tireoglobulina circolante come marcatore tumorale di recidiva o di residuo di malattia [39];

- l'assenza di tessuto tiroideo permette di utilizzare in maniera efficace il radioiodio nel trattamento delle metastasi da CDT, specialmente a livello polmonare dove l'incidenza è particolarmente elevata [40,41]; il tessuto tiroideo normale residuo concentra molto più facilmente il radioiodio rispetto al tessuto con CDT: è sufficiente una quantità di tessuto tiroideo residuo superiore al 2% della ghiandola per captare attivamente il radioiodio, mascherando eventuali metastasi. Pertanto la tiroídectomia totale facilita l'utilizzo della scintigrafia totale corporea nella diagnostica delle metastasi a distanza, specialmente quelle polmonari che, difficilmente, vengono identificate con la radiografia del torace [40]; senza l'ausilio della scintigrafia totale corporea nel follow-up post-operatorio queste sarebbero diagnosticate più tardivamente e richiederebbero alte dosi di I^{-131} per il loro trattamento, con un elevato rischio di effetti collaterali [42].

b) EMITIROIDECTOMIA

Gli argomenti che spingono alcuni chirurghi[43] ad eseguire una chirurgia conservativa in pazienti pediatrici selezionati, affetti da CDT non metastatico a distanza e limitato macroscopicamnete ad un lobo tiroideo alla diagnosi, sono:

- il CDT nei bambini e negli adolescenti va considerato come una malattia a sé stante, probabilmente anche a livello genetico-molecolare, con un decorso clinico differente da quello osservato negli adulti, a parita di fattori prognostici negativi[44];

- la mortalità per il CDT nei bambini nella maggior parte delle casistiche è nulla, anche se i bambini presentano al momento della diagnosi una maggior tendenza all'estensione extratiroidea locale ed una maggiore incidenza di metastasi linfonodali e polmonari rispetto agli adulti [45];

- la presenza di multifocalità microscopica è quasi la regola, e non influenza la sopravvivenza la presenza di invasione vascolare (riportata in 1/3 dei casi) e le possibilità di differenziazione nel tempo di una componente eventualmente presente come microfocolai residui è puramente virtuale;

- le procedure chirurgiche più estese, specialmente se applicate a pazienti di età uguale o inferiore a 16 anni, sono direttamente correlate con un incremento della morbilità (ipoparatiroidismo permanente e lesione del nervo ricorrente)[46].

PROGNOSI

1. Il CDT nei bambini e negli adolescenti presenta un decorso clinico diverso da quello degli adulti e pertanto deve essere considerato una malattia a sé stante con caratteristiche proprie.

2. Il CDT nei bambini risulta al momento della diagnosi clinicamente più invasivo rispetto a quello degli adulti con:

- una tendenza più elevata alla estensione extratiroidea locale, con una incidenza più elevata di invasione della capsula tiroidea (54% secondo Grigsby [58]) ed estensione extratiroidea della neoplasia (dal 7 al 38%)

- una incidenza più elevata di multifocalità anche microscopica (dal 10,8% in Weelch-Dinauer[56], 21% in Spinelli[61], 29% in Haveman[10] al 57% in Grigsby [58])

- una incidenza più alta di metastasi ai linfonodi cervicali (fino all'89,7%) [45].

- una incidenza più elevata di metastasi a distanza (prevalentemente polmonari) (fino al 15%).

I pazienti con metastasi, inoltre, presentano più spesso, al momento della

diagnosi, linfonodi metastatici ed invasione extratiroidea. Essi hanno tuttavia una sopravvivenza uguale ai pazienti senza metastasi e quest'ultimo dato rappresenta un ulteriore paradosso se confrontato con il CDT della tiroide degli adulti [11];

3. Il CDT nei bambini presenta una incidenza elevata, dopo la terapia chirurgica, di ricaduta di malattia (fino al 60%[46]). Essa avviene prevalentemente a livello dei linfonodi cervicali e del polmone. Le ricadute di malattia non sono correlate con la mortalità[51]. Secondo la casistica di Grigsby[58] la ricaduta avviene dopo una media di 5,3 anni con un range da 8 mesi a 14,8 anni; i pazienti con malattia confinata alla tiroide hanno un basso rischio di ripresa di malattia, al contrario i pazienti con stadio più avanzato di malattia presentano un rischio maggiore.

I fattori prognostici direttamente correlati con le ricadute di malattia sono:

- la presenza al momento dell'intervento di metastasi ai linfonodi cervicali o a distanza[45].
- lo sconfinamento della malattia dalla tiroide
- la multicentricita [56].

4. La maggior parte degli Autori[61,63] nella letteratura hanno eseguito, come trattamento chirurgico del CDT nei bambini, una tiroidectomia totale o "*near total*". Solo in un numero più limitato di lavori, viene riportato un trattamento chirurgico conservativo (emitiroidectomia: Tallroth/1986 (28 casi)[45]; La Quaglia/1988 (47 casi) [46]; Zimmerman /1988 (28casi) [49]; Rulli/1993 (8 casi)[51]; Massimino/ 1995 (5 casi)[52]; Dinauer 1997 (9 casi)[9]; Sykes 1997 (14 casi) [53]; Newman 1998 (8 casi) [54]; lobectomia: Welch-Dinauer 1999 (7 casi) [56]; Grigsby 2002 (4 casi)[58], Massimino (2005)[64]. La tiroidectomia totale, con eventuale linfoadenectomia modificata selettiva, radioiodioterapia e terapia ormonale soppressiva del TSH, rappresenta il trattamento raccomandato dalla maggior parte degli AA [52,10,37]. Secondo Welch-Dinauer, i pazienti trattati con una tiroidectomia totale hanno una maggiore probabilità di rimanere liberi da malattia rispetto a quelli trattati con lobectomia, la tiroidectomia totale elimina il rischio di multifocalità e riduce il rischio ripresa di malattia[56].

Al contrario secondo Massimino, Sykes, Newmann non esiste nessuna correlazione tra estensione di malattia, tipo di intervento chirurgico[64], terapia radiometabolica e ricadute[52-54].

Nessuna casistica riporta un aumento della mortalità per malattia correlato al tipo di approccio terapeutico eseguito.

5. L'incidenza di complicanze post-operatorie sono alte in quasi tutte le casistiche pediatriche, specialmente dopo la tiroidectomia totale, pur enfatizzando da parte dei chirurghi la massima attenzione ed accuratezza tecnica durante l'intervento: ipoparatiroidismo (da 0 al 36%)[52], lesione del nervo ricorrente (da 0 a 28%) [42].

Di fatto l'età minore o uguale a 16 anni rappresenta un fattore autonomo, correlato ad una maggiore morbilità. Nel bambino il nervo ricorrente e a maggior rischio di lesione e le ghiandole paratiroidee sono facilmente vulnerabili, piccole e con fragile vascolarizzazione.

Queste complicanze risultano, trattandosi di bambini, particolarmente severe e gravi. Ovviamente esse sono ridotte in seguito ad interventi conservativi.

6. La sopravvivenza per il CDT nei bambini risulta nettamente migliore rispetto a quella degli adulti, con percentuali quasi del 100% .

Le riprese di malattia ed il tipo di estensione della chirurgia non correlano con la mortalità. Le cause di decesso sono per progressione di malattia o per fibrosi polmonare. Newmann[54] riporta 6 casi (2,4%) di decesso per malattia e 2 casi (0,6%) per fibrosi polmonare da radioiodioterapia; Grisby[58] 1 decesso (1,7%) dopo 10 anni; Vassilopoulou-Sellih [55] dopo 10 anni il 7% dei decessi per progressione di malattia ed il 7% per secondi tumori in relazione alla radioiodioterapia. Ceccarelli [40] riporta 1 caso di decesso per fibrosi polmonare su 11 pazienti metastatici trattati con radioterapia e nessuno per tumore.

LINEE GUIDA
E FOLLOW-UP

Nei bambini affetti da CDT, l'eccellente prognosi e la lunga aspettativa di vita, impongono come requisito fondamentale un trattamento chirurgico con bassa morbilità. Le linee guida per il CDT nei bambini, basate sull'evidenza della letteratura scientifica e su ampie esperienze istituzionali, si propongono di standardizzare, tra le figure professionali che intervengono nella cura di questi bambini (chirurghi pediatri, oncologi pediatri, endocrinologi, otorini, medici nucleari) un approccio diagnostico e terapeutico a livello nazionale.

Accurato esame del collo con definizione del nodulo tiroideo e dei linfonodi eventualmente interessati, valutazione diretta o indiretta di infiltrazione laringea od alterazioni funzionali (disfonia, disfagia).

PROCEDURE DIAGNOSTICHE
DI 1° LIVELLO

•**Esami di laboratorio:** nessuna indagine di laboratorio è in grado di distinguere tra lesione benigna o maligna: Il dosaggio degli ormoni tiroidei circolanti e dei TSH, qualunque sia il risultato, non esclude il sospetto di un nodulo maligno ad eccezione della calcitonina, che, se elevata e diagnostica di carcinoma midollare (di cui non ci occupiamo in questa sede).

-FT_3, FT_4, TSH, AbTRG, AbTPO, Calcitonina, Calcemia e PTH.

• **Ecografia tiroidea con Ecocolor-Doppler** per la valutazione del nodulo e dei linfonodi cervicali, non per la diagnosi differenziale di natura.

PROCEDURE DIAGNOSTICHE
DI 2° LIVELLO

• **Aspirazione con ago sottile** per esame citologico dei nodulo tiroideo e/o dei linfonodi cervicali. E' consigliabile in caso di linfonodi sospetti anche il dosaggio della tireoglobulina nel liquido di lavaggio dell'ago.

Tutti i noduli tiroidei nei bambini, indipendentemente dal pattern ecografico e dalla struttura cistica, solida o mista, necessitano di uno studio citologico.

I noduli di piccole dimensioni (< 1 cm), di cui non è stato possibile eseguire un agoaspirato diagnostico, necessitano di un follow-up clinico ed ecografico appropriato (di cui non ci occupiamo in questa sede).

• **Scintigrafia -** in caso di ipertiroidismo- E' da ricordare comunque che tumori singoli, ad autonomia funzionale, possono risultare, in una bassa percentuale di casi, delle lesioni maligne.

PROCEDURE DIAGNOSTICHE
DI 3° LIVELLO

• **RX Torace**,
• **Visita ORL** per la valutazione dello studio della motilità delle corde vocali,
• **RMN/TAC** della regione cervicale e del mediastino, in presenza di patologia con sospetta invasione extratiroidea che possa porre problemi chirurgici.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Indicazioni alla *EMITIROIDECTOMIA* su cui vi è concordanza (Lobectomia totale +/- istmectomia):

- Lesione **microscopicamente** confinata ad un lobo, clinicamente ed ecograficamente rilevabile,
- Assenza di linfonodi cervicali metastatici
- Assenza di metastasi a distanza,
- Referto dell'esame citologico di "formazione follicolare"

PARAMETRI CLINICI DI RISCHIO
DI RICADUTA DI MALATTIA
- invasione extratiroidea,

- metastasi linfonodali cervicali,
- metastasi a distanza.

Indicazioni alla *TIROIDECTOMIA TOTALE* su cui vi e concordanza:
- Malattia localizzata in entrambi i lobi tiroidei
- Localizzazioni linfonodali bilaterali,
- Metastasi a distanza.

Deve essere comunque rilevato che, sulla base della migliore qualità di vita da offrire ai bambini, la raccomandazione al chirurgo deve essere per un intervento di tiroidectomia totale non particolarmente aggressivao (tiroidec-tomia "near total" per evitare lesioni ricorrenziali e paratiroidee.

RIVALUTAZIONE INTRAOPERATORIA DELL'ESTENSIONE DELLA MALATTIA

- asportazione di tutta la malattia tiroidea e linfonodale evidente.

Indicazioni alla LINFOADENECTOMIA CERVICALE: presenza clinico/ecografia di linfonodi metastatici.

Secondo alcuni referenti vi potrebbe essere indicazione alla radicalizzazione dopo emitiroidectomia ed esame istologico per:
- invasione della capsula tiroidea,
- angioinvasività ematica e linfatica,
- multifocalità.

Secondo chi condivide l'approccio conservativo in senso più esteso, non vi sono elementi correlati all'esame istologico post-operatorio che debbano far modificare l'approccio chirurgico e terapeutico scelto.

TRATTAMENTO POST OPERATORIO E FOLLOW UP

Per TUTTI i PAZIENTI

terapia con LEVO-TIROXINA a dose soppressiva dell'increzione di TSH.

Dosaggio sino tra 1,5 e 3 mcg/Kg/die, a seconda dell'eta dei pazienti, per ottenere un valore di TSH < 0,3 uU/ml.

La terapia soppressiva previene le recidive di malattia e controlla le metastasi linfonodali e polmonari.

Pazienti sottoposti a *EMITIROIDECTOMIA:*

- Esame clinico ed **ecografia** ogni 6 mesi per 2 anni, poi annuale;

- **Dosaggio sierico di FT_3, FT_4, TSH** per adattare la dose di tiroxina alla soppressione del **TSH, TIREOGLOBULINA e AbTg** ogni 6 mesi per valutare l'insorgenza di recidiva di malattia (cut-off 2-5 ng/ml).

- Rx Torace annualmente per 2 anni, poi ogni 2 anni;

- Scintigrafia con indicatore positivo (FDG-PET) e/o RMN-TAC per rilevare eventuali riprese di malattia extratiroidee solo in caso di innalzamento della tireoglobulina (in presenza di ecografia tiroidea negativa).

Pazienti sottoposti a *TIROIDECTOMIA TOTALE* con o senza asportazione dei **linfonodi patologici:**

OPZIONE "CONSERVATIVA"

- Esame clinico ed **ecografia** ogni 6 mesi per 2 anni , poi annuale

- **Esame sferico per FT_3, FT_4, TSH per adattare la dose di tiroxina alla soppressione del TSH, TG e AbTg** ogni 6 mesi per valutare l'insorgenza di recidiva di malattia (cut-off 2 ng/ml).

- Rx Torace annualmente per 2 anni, poi ogni 2 anni

RICADUTE DI MALATTIA DOPO APPROCCIO CONSERVATIVO

Nel caso di ricaduta parenchimale o linfonodale l'approccio ripete quello iniziale, cioè viene asportata tutta la malattia macroscopica. Nel caso di metastasi polmonari,

occorrera valutare caso per caso in relazione alla terapia chirurgica effettuata a livello tiroideo.

OPZIONE "RADICALE"

1) VISUALIZZAZIONE DEL RESIDUO/ METASTASI LINFONODALI A DISTANZA CON ^{123} I**:** Dopo circa 6 settimane dalla chirurgia in stato di ipotiroidismo (LT4 off) si somministra una dose di ^{123}1 adeguata al peso corporeo.

a) Evidenza radioisotopica di residuo locale:

Se tireoglobulina < 5-10 ng/ml: opoterapia soppressiva e valutazione a distanza di follow-up

Se tireoglobulina > 5-10 ng/ml: terapia radioiodometabolica 1311

b) Metastasi: terapia radioiodometabolica^{131}1

2) ABLAZIONE DEL TESSUTO RESIDUO CON $^{131-}$I: Dopo circa 6 settimane dalla chirurgia in stato di ipotiroidismo (LT_4 off) si somministra dose fissa costante di 30mCi di $^{131-}$I o dose adeguata al peso corporeo 1 mCi/Kg.

Si ripete quindi la scintigrafia whole-body 5-7 gg dopo la terapia per rilevare residui post chirurgici e/o metastasi.

TRATTAMENTO DELLE METASTASI RILEVATE SCINTIGRAFICAMENTE CON ^{131}1

Dose fissa costante 100 mCi o dose più elevata adeguata al peso corporeo sino a 2mCi/kg

-Dopo 6 -12 mesi dalla terapia radioidodometabolica: scintigrafia total body (in caso di persistenza di malattia nuova dose terapeutica).

Segno di una probabile guarigione di malattia è il reperto di una scintigrafia total body negativa con tireoglobulina indosabile.

Bibliografia

1.Miller RW, Young Il. Childhood cancer.Cancer 75: 395-405, 1995.

2.Harach HR, Willams ED. Childhood thyroid cancer in England and Wales. Br 3 Cancer 72: 777-783, 1995.

3.Berstain L, Gurney JG. Carcinoma and othermalignant epithelial neoplasms. ICCC XI. Pediatric Monograph, NCI SEER 2001.

4. Wiersinga WM. Thyroid cancer in children and adolescents-consequence in later life. J Pediatr Endocrinol Metab 14,4: 1289-96.

5.Zafra Anta MA, Amor Cabrera MA, Diaz Mier F, Camara Morano C. Efectos en la salud por el desastre de Chernobil. Quinte anos despues. An Esp Pediatr 56 : 324-333, 2002.

6.Baverstock K, Egloff B, Pinchera A. Thyroid cancer after Chernobyl. Nature 359: 21-22, 1992.

7.Kazzakov VS, Demidchike P, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. Nature 359: 21, 1992.

8. Nikiforov YE. Distinct pattern of ret oncogene arrangement in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children.Cancer Res 57: 1690-94, 1997.

9. Sugg L. Distinct Multiple RET/PTC gene rearrangement in multifocal papillary thyroid neopiasia.J Clin Endocrinol Metab 83: 4116-22, 2001.

10. Havemanm JW, Karin M. Surgical experience in children with differentiated thiroyd carcinoma. Ann of Surgical Oncology 10(1):15-20,2003.

11.La Quaglia MP. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics , treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastasys. J Ped Surg 35:955-9, 2000.

12. Mazzaferri . Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J. CI. Endoc. Metab 86(4): 1447-633, 2001.

13.Hung W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents: a 35-year experience. Hormon Res 52: 15-18, 1999.

14. Rosai W, Carcangiu ML, De Lellis RA (eds). Tumors of the thyroid gland (Atlas of tumor pathology), 3ª series, fascicle 5, Washington, DC: AFIP, 1992.

15. Hassoun AA, Ilay ID, Zimmermann D. Insular thyroid carcinoma in adolescents: a potentially lethal endocrine malignancy. Cancer 1,79(5): 1044-8, 1997.

16. Li Volsi VA. Pathology of pediatric thyroid cancer. In. Robbins 3 (ed). Treatment of thyroid cancer in childhood. Bethesda, MD: National Institutes of Health: 11-21, 1994.

17. Kodama T, Fujmoto Y, Obara T, Hidai K. Justification of conservative surgical treatmentof childhood thyroid cancer : report of eleven cases and analysis of Japanese literature. Jpn 3 Cancer Res (Gann) 77: 799-807, 1989.

18. Harness JK. Childhood thyroid carcinoma. In Clark OH: “textbook of endocrine surgery”, 1997.

19. Gorlin JB, Sallen SE. Thyroid cancer in childood. Endocrinol Metab Clin North Am 19: 649-662, 1990.

20. Miccoli P, Iacconi P, Spinelli C. Le cancer de la thyroide chez l’enfant. Ann Chir 39: 183-6, 1985.

21. Spinelli C, Bertocchini A, Donatini G, Miccoli P. Minimaily invasive video- assisted thyroidectomy in young patients: report of 13 cases. Ped End Inn Tec 7(2): 131-34, 2003.

22. Spinelli C. Il carcinoma della tiroide in eta pediatrica. In “ Endocrinopatie pediatriche di interesse chirurgico “. Domini R, Miccoli P, Spinelli C, S.Federici - Ed. Piccin 2000.

23. Cases JA, Surks MI. The changing role of scintigraphy in the evaluation of thyroid nodules. Semin Nucl Med 30: 81-87, 2000.

24. Kneafsey B, Gille P, Brady MP. Limitations of thyroid scanning in solitary thyroid nodules. Int 3 Med Sci 163: 451-454,1994.

25. Kouyaraki MA, Shapiro SE, FORNAGE BD. Role of preoperative ultrasonography in the surgical menagement of patients with thyroid cancer. Surgery 134(6): 946-54, 2003.

26. Antonelli A, Miccoli P, Spinelli C. Role of neck ultrasonography in follow up of children operated on for thyroid papillary cancer. Thyroid 13, 5, 479-83, 2003.

27. Ardito G, Pinctus C. Thiroid tumors in children and adolescent:preoperative study. Europ J Ped Surg11(3): 154-7, 2001.

28. Garcia CI, Daneman A. Sonography of multinodular thyroid gland inchildren and adolescents. Am 3 Dis Child 146: 811-16, 1992.

29. Khurana KK, Labradoe E. The role of fine - needle spirationbiopsy in the management of thyroid nodules in children,adolescents.Thyroid 9:383-386, 1999

30. Al-Shaik A., Ngan B . Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules in childfren and adolescents.J Pediatr 138:140-142, 2001.

31.Arda IS,Yildirim S. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules Arch Dis Child 85:313-317, 2001.

32. Cprrias A, Einaudi S. Accuracy of finee needle aspiration biopsy of thyroid nodules in decting malignancy in childhood:Comparison with conventional clinical laboratory,and imagig approaches.J Clin Endocrinol Meta bo.86:4611-48,2001.

33. De Grooth U, Kaplan EL.Natural history,treatment,and corse of papillary thyroid carcinoma.) Clin Endocrinol Metab 71:414-24, 1990.

34. Sherman SI.,Brierley JD et al. Prospective multicentric study of treatment of thyroid carcinoma : initial analysis of staging and outcome.Cancer 83:1012-2, 1998.

35. Som PM.Lymph Nodes of the neck. Radiology 165:593,1987.

36. Hung W, Sarlis NJ. Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review. Thyroid 12: 683-720, 2002.

37.Ringel MD, Levine ML. Current therapy for chilhood thyroid cancer:optimal surgery and the legacy of king Pyrrhus. Annals of Surgical Oncology 10(1):4-6,2003.

38. Miccoli P, Antonelli A, Spinelli C. Completation total thyroidectomy in children with thyroid cancer secondary to the Cernobyl accident. Arch Surg 133: 89-93, 1998.

39. Spenser CA., Lo Preari JS. Determination of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. Thyroid 9.435-441,1999.

40. Ceccarelli C,Pacini F. . Thyroid cancer in children and adolescents.Surgery 104:1143-48,1988.

41. Schlumberger M.,De Vathaire F. Differentiated thyroid carcinoma in chilhood:long term follow-up in 72 patients.] Clin Endocrinol.Metab. 65:1088-94,1987.

42. Reevet T,Thompson NW: Complications of thyroid surgery ;how to avoid them how to manage them,and observations on their possibile effect on the whole patient. World J Surg 24:971-975,2000.

43. Hung W, Sarlis NJ. Current controvpersies in the menagement of pediatric patients with weli differentiated nonmedullary thyroid cancer.Thyroid 12: 683-702, 2002.

44. Grigsby PW, Michalski JM. Chilhood and Adolescent thyroid carcinoma. Cancer 15,95,724-729, 2002.

45. Zimmermann D, Hay ID. Papillary thyroid carcinoma in children and adults:long term follow-up of 1039 patiets conservatively treated at omne istitution durino three decades. Surgery 104:1157-1166,1988

46. La Quaglia MP,Corbally MT. Recurrence and morbydity in differentiatedthyroid carcinoma in children Surgery 104:1149-1156,1988.

47.Talloroth E, Backdahl M. Thyroid carcinoma in children and adolescente. Cancer 58: 2329-2332,1986.

48.Desjardins JG, Bass J. A twenty-year experience with thyroid carcinoma in children. J Ped Surg 23: 709-13, 1988.

49.Samuel AM, Sharma SM. Differentiated thyroid carcinomas in children and adolescents. Cancer 67: 2186-90, 1991.

50.Harness JK, Thomson NW. Differentiated thyroid carcinoma in children and teenagers. W J Surg 16: 547-554, 1992.

51.Rulli F. Carcinoma della tiroide nei bambini e negli adolescenti. Chirurgia25-30, 1993.

52.Massimino M, Gasparini M. Primary thyroid carcinoma in children: a retrospective study of 20 patients. MPO 24: 13-17, 1995.

53. Sykes AJ, Gattamanen HR. Carcinoma of the

thyroid in children: a 25-years experience. MPO 29: 103-107, 1997.
54. Newmann KD, Black T. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's. 2004
55. Vassillopoulou-Sellin R, Goepfert H. Differentiated thyroid cancer in children and adolescente: clinica) outcome and mortality after long-term follow up. Head Neck 20: 549-55, 1988.
56. Welch-Dinauer CA, Tuttle RM. Extensive surgery improves recurrence-free survival for children and young patients with class I papillary thyroid cacinoma. J Ped Surg 34: 1799-804, 1999.
57. Bingol-Kologlu M, Tanyel FC. Surgical tratment of differentiated thyroid carcinoma in children. Eur J Ped Surg 347-352, 2000.
58. Grisby PW, Banglan K, Siegel BA. Surveillance of patients to detect recurrent thyroid cancer. Cancer, 1999.
59. Arici C, Erdogan O. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. Clínical characteristics, tratment and outcome of 15 patients. Horm Res 57(5-6): 153-6, 2002.
60. Kowoalsky LP, Filho JG. Long term survival rates in young patients whit thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol 129: 746-49, 2003.
61. Spinelli C, Miccoli P. Surgical therapy of the tyroid papillary carcinoma in children: experience on 56 cases < 16 years old. J Ped Surg, 39,1500-5,2004
62.Spinelli C, Inserra A, Massimino M, Collini M. Linee guida "TREP" sul carcinoma di derivazione follicolare della tiroide in età pediatrica. Cattolica 2004
63. Thompson GB. Current strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood primary thyroid carcinoma. Word J Surg 28, 1187-98, 2004
64. Massimino M, Collino P. Conservative surgical approach for thyroid and lymp-nods involvement in papillary thyroid carcinoma of childhood and addolescence. Pediatric Blod Cancer, 2005

La linfoadenectomia cervicale nelle metastasi da CDT

C. Spinelli, M. Ghionzoli, R. Calcaprina

Fin dall'800 i chirurghi erano ben consapevoli del fatto che i tumori del collo tendessero alla metastatizzazione ai linfonodi cervicali. Ciò nonostante, il trattamento chirurgico del collo era tristemente inadeguato e spesso risultava una progressione e una rapida disseminazione del tumore maligno.

Nel 1906, *George Crile* pubblicò un articolo che è da considerarsi come il primo trattamento chirurgico della dissezione "en bloc" dei linfonodi cervicali. Prima della seconda guerra mondiale, la dissezione radicale cervicale di Crile rimase più o meno immodificata ed è solo dal secondo dopoguerra che questa procedura si è evoluta grazie agli studi di *Hayes Martin* et al., *Ogura*, *Bello* e *Barbosa* che resero popolare la dissezione del collo radicale[1].

La procedura, secondo le parole testuali di Crile è *"una dissezione en bloc del sistema linfatico regionale…. secondo gli stessi criteri dell'operazione di Halstead per il cancro della mammella"*. [2]

Per molti anni la dissezione radicale rimase una pietra miliare delle procedure di linfoadenectomia per il trattamento dei loro pazienti.

Nel 1952 *Martin* iniziò a valutare la morbilità associata alla dissezione radicale. Da allora, uno spiccato criticismo si sviluppò contro questa procedura, gravata da complicanze importanti, movendo anche studi di *Ballantyne*

e Jesse verso la ricerca di una procedura che potesse curare oncologicamente con una ridotta incidenza di morbilità.

Durante gli anni ‘60, *Suarez* e *Ballantyne* hanno separatamente sviluppato la tecnica della dissezione conservativa del collo. Per la prima volta, solo i linfonodi fra i compartimenti aponeurotici del collo furono rimossi, mentre le strutture non linfatiche (es. nervo accessorio, vena giugulare interna, muscolo sternocleidomastoideo) furono risparmiate. Questa tecnica chirurgica venne definita "***dissezione funzionale del collo***". [3,4,5]

Al giorno d'oggi sono presenti varie modalità di dissezione che sono considerate oncologicamente e funzionalmente efficaci, con un buon risultato estetico finale.

CLASSIFICAZIONE DELLE DISSEZIONI LINFONODALI

Al momento in cui sono apparse diverse tecniche di dissezione chirurgica del collo, è venuta a crearsi una situazione di non uniformità nella nomenclatura.

Nel 1987 *Suen* e *Gopfert* furono i primi a proporre una classificazione per le dissezioni del collo, la quale fu semplificata due anni più tardi da *Medina*.

L'idea principale era quella di identificare tre vaste categorie di dissezioni:

1) la dissezione standard radicale,

2) la dissezione ampia radicale modificata,

3) dissezione selettiva, dove uno o più gruppi linfonodali selezionati secondo rischio metastatico sono rimossi, secondo la sede della neoplasia primitiva e la sua diffusione metastatica attesa.

Nel 1991 il *Commitee for Head and Neck Surgery and Oncology* creato dalla American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, in associazione con *l'Education Committee of the American Society for Head and Neck Surgery*, hanno sviluppato un sistema classificativo basato sui seguenti concetti [6]:

· La **dissezione radicale del collo** è la procedura fondamentale con la quale ogni altra dissezione del collo debba essere comparata.

· La **dissezione ampia modificata radicale** presenta una conservazione di una o più strutture non linfatiche.

· La **dissezione selettiva** del collo presenta una conservazione di uno o più livelli linfonodali.

· La **dissezione estesa** presenta la rimozione di più strutture linfatiche o non linfatiche.

Sia le dissezione radicali e le radicali modificate possono essere raggruppate nella stessa categoria (dissezione del collo "ampia") in quanto le strutture linfatiche sono ugualmente rimosse. Le due tecniche chirurgiche differiscono esclusivamente sul risparmio delle strutture non linfatiche.

La dissezione radicale include la rimozione completa di tutti i linfonodi dal I al V livello e sacrifica il nervo accessorio, la vena giugulare interna e il muscolo sternocleidomastoideo. I limiti di questo tipo di dissezione sono il bordo inferiore della mandibola, la clavicola, il bordo anteriore del muscolo trapezio, il bordo laterale del muscolo sternojoideo e il ventre anteriore del muscolo digastrico controlaterale.

La dissezione radicale modificata (MRND) conserva una o più strutture linfatiche.

Nel tipo I, è conservato solo il nervo accessorio spinale; nel tipo II sono conservati sia il nervo accessorio che la vena giugulare interna; nel tipo III, sono conservate tutte le strutture non linfatiche.

I confini di resezione sono gli stessi della radicale.

La dissezione selettiva si riferisce ad ogni linfectomia che conservi uno o più livelli linfatici. Nella dissezione soprajoidea, sono rimossi solo i linfonodi dei livelli I e II. Il confine inferiore di questa procedura è la biforcazione carotidea. Nella dissezione sopraomojoidea, vengono tolti anche i linfonodi del III livello. Il confine inferiore di questa procedura è il muscolo omojoideo. Nella dissezione sopraomojoidea estesa, tutti i linfonodi del livello I-IV sono rimossi dal bordo inferiore

della mandibola fino alla clavicola. Nella dissezione posterolaterale, sono rimossi i linfonodi II-V e i sottoccipitali e i retroauricolari. Nella dissezione laterale, sono rimossi solo i linfonodi giugulari superiori, intermedi e inferiori (livelli II, III e IV). Nella dissezione anteriore, sono rimossi i linfonodi (livello VI) che circondano le strutture viscerali del compartimento anteriore del collo (questa procedura può essere estesa anche al VII livello).

Per ultimo, il gruppo delle dissezioni antero-laterale che unisce la dissezione anteriore a quella laterale (rimozione dei livelli II, III, IV e VI).

La dissezione estesa è decisamente la più aggressiva di queste tecniche perché sono rimossi i gruppi linfonodali aggiuntivi e/o le strutture non linfatiche non circondate dalla dissezione radicale.

Nel 1994 *Spiro* et al. del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York*, hanno indicato che la classificazione delle dissezioni secondo Robbins et al. non copriva tutte le possibili operazioni e quindi hanno suggerito una nuova classificazione[7,8].

Hanno definito come "radicale" quando sono escissi quattro o cinque livelli linfonodali; "selettiva" ogni linfadenectomia che comprendesse non più di tre livelli linfonodali; "limitata" ogni linfadenectomia che rimuove non più di due livelli linfonodali.

La **dissezione "ampia o allargata"** include le dissezioni radicali e i tre tipi di dissezioni modificate che rimuovono i linfonodi dal livello I al V.

I termini **"classica"**, **"elettiva"** sono stati proposti da *Conley e Von Frankel* per distinguere la radicale (classica) dalla modificata (funzionale).

Il termine **"funzionale"** è meno preciso del **"tipo III modificato"**, ma è stato talmente utilizzato in letteratura che ormai questi due nomi possono essere considerati sinonimi. Inoltre, molti autori preferiscono il termine "dissezione funzionale". *Medina*[9] riconosce una sottocategoria di dissezioni radicali o funzionali nei quali il livello I non è rimosso.[10]

Quando si parla di "**dissezione conservativa"** ci riferiamo alla stessa procedura, anche se di questo termine ne è sconsigliato l'utilizzo per mancanza di precisione analogamente come **"dissezione limitata"**, proposta da *Tukula e Woods.*

Quindi, dire "dissezione funzionale", "conservativa" o "limitata" è poco preciso ed essenzialmente poco descrittivo.

Per classificare le dissezioni del collo, dobbiamo quindi adottare una nomenclatura comune per i gruppi linfonodali del collo, e questa per l'appunto ci proviene dagli studi di *Som et. al*. che ha proposto recentemente[10], una classificazione semplice e chiara (Fig. 2.18).

La classificazione corrente definisce più precisamente le zone anatomiche o i livelli del collo che sono stati antecedentemente classificati da *Shah et al*. e da *Robbins et al.*[6,7,8]

Per evitare confusione, ridondanze e malinterpretazioni, fra gli oncologi che operano a livello del collo, ogni dissezione linfonodale dovrebbe essere descritta specificando quali livelli siano stati escissi e quali strutture non linfatiche siano state asportate. Molti altri termini sono spesso devianti, creano confusione e non facilitano certamente la comunicazione interistituzionale.

LINFECTOMIA CERVICALE
Tecnica chirurgica

La linfadenectomia cervicale funzionale viene eseguita dopo la tiroidectomia.

Durante la tiroidectomia per carcinoma differenziato si esegue, se sono presenti linfonodi aumentati di volume, una linfectomia ricorrenziale per il frequente interessamento di linfonodi lungo il nervo ricorrente. Eventuali recidive in questa sede comportano nel reintervento un elevato rischio di danno sia ricorrenziale che paratiroideo. Nei carcinomi midollari si esegue una linfectomia del compartimento centrale, con asportazione del

tessuto cellulo-linfatico del V° livello di Som, insieme all'omento tireo-timico. Talvolta uno split sternale garantisce una maggiore radicalità della linfectomia al livello del mediastino antero-superiore.

L'incisione cervicale sovragiugulare trasversa eseguita per la tiroidectomia, viene estesa in alto, in regione laterocervicale lungo il margine anteriore dello sternocleido-mastoideo, se necessario, come descritto da Paul Andrè, fino a due centimetri al di sotto della mastoide.

Si procede alla liberazione del muscolo sternocleidomastoideo dai piani profondi, ed alla preparazione della vena giugulare interna (facilitato dalla sezione del ventre distale del muscolo omojoideo). La trazione laterale del muscolo sternocleidomastoideo permette la toilette linfonodale lungo questo asse vascolare previa identificazione dell'arteria carotide e del nervo vago.

La preparazione dello spazio sovraclaveare, mediante dislocazione in alto e mediale del muscolo sternocleidomastoideo permette la dissezione del triangolo cervicale posteriore.

Il tessuto cellulolinfatico viene liberato dal nervo frenico che decorre lungo il muscolo scaleno anteriore, dai rami del plesso brachiale, dal nervo accessorio spinale e dai vasi cervicali trasversi.

Dal lato sinistro la dissezione deve essere eseguita con molta cura salvaguardando lo sbocco del dotto toracico nel confluente giugulo-succlavio.

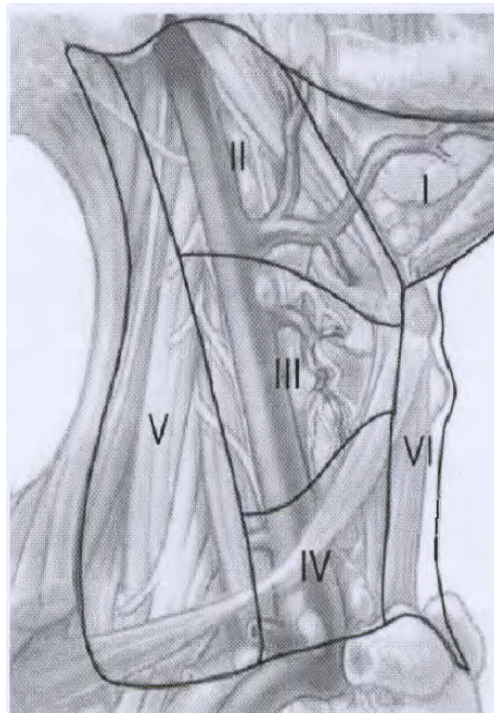
Numerose controversie caratterizzano il trattamento dei carcinomi differenziati della tiroide [6-8,12-17].

L'indicazione alla linfectomia e l'estensione della stessa restano dipendenti piú da opinioni di Scuola che non dà risultati prospettici randomizzati.

C'é sicuramente accordo nel rimuovere i linfonodi macroscopicamente metastatici mentre diverse risultano le scelte riguardo al tipo di dissezione da eseguire.

In letteratura sono descritte tre procedure

Figura 2.18. *Classificazione dei linfonodi cervicali sec. Som [10].*

Livello I: al di sopra dell'osso ioide, al di sotto del muscolo milioideo, al davanti del bordo posteriore della ghiandola sottomandibolare. Livello II: compreso tra la base cranica e la linea passante per il bordo inferiore dell'osso ioide, dietro alla ghiandola sottomandibolare, al davanti del bordo posteriore del muscolo sternocleidomastoideo. Livello III: delimitato superiormente da una linea passante per il bordo inferiore dell'osso ioide. e inferiormente da una linea passante per il bordo inferiore della cartilagine cricoidea, situato al davanti del margine posteriore del muscolo SCM. Livello IV: delimitato superiormente da una linea passante per il bordo inferiore della cartilagine cricotiroidea, inferiormente dalla clavicola, posteriormente da una linea che percorre il margine posteriore del muscolo SCM e il margine posterolaterale del muscolo scaleno anteriore. Livello V: situato posteriormente al muscolo SCM e anteriormente al muscolo trapezio, dalla base cranica fino al margine superiore della clavicola. Livello VI: spazio compreso fra le carotidi, dal margine inferiore dell'osso ioide fino al margine superiore del manumbrio dello sterno. Livello VII: spazio compreso fra le arterie carotidi, al di sotto del margine superiore del manumbrio dello sterno.

chirurgiche per il trattamento delle stazioni linfonodali del collo nel carcinoma della tiroide:

1 - asportazione di linfonodo/i sospetto macroscopicamente infiltrato “node picking”

2 - svuotamento laterocervicale funzionale, solo se i linfonodi sono macroscopicamente interessati o se ne dimostra intraoperatoriamente l’interessamento con esame istologico estemporaneo; secondo alcuni autori lo svuotamento funzionale può essere effettuato di principio o profilattico, cioè anche nei casi in cui i linfonodi non si manifestino interessati

- svuotamento laterocervicale classico secondo Roux-Berger-Crile, che può essere effettuato quando si riscontri una massiccia invasione loco-regionale[2].

Si segnala inoltre che l’applicazione della tecnica del linfonodo sentinella nel caso di carcinoma tiroideo, richiede ancora ulteriori conferme di validitá.

Attualmente lo svuotamento laterocervicale classico non trova indicazione nei carcinomi differenziati tiroidei per le gravi menomazioni estetiche che comporta, per un aumento non trascurabile della morbilità sotto forma soprattutto di ipoparatiroidismo e di lesioni del nervo accessorio spinale. Non essendo mai peraltro dimostrata una sua maggiore efficacia sul controllo loco-regionale della malattia rispetto alla dissezione funzionale del collo, quest’ultima rappresenta pertanto l’approccio terapeutico standard in presenza di un interessamento linfonodale anche massivo.

L’unica indicazione alla Roux Berger Crile rimane la presenza di metastasi linfonodali fisse, altrimenti non rimuovibili.

Vi è grande incertezza, invece, nella scelta del tipo di linfoadenectomia in presenza di una modesta metastatizzazione o in assenza di una evidenza clinica di essa.

Nel primo caso la maggior parte dei chirurghi realizza comunque una dissezione conservativa del collo.

Ci sono autori che utilizzano la tecnica del “node picking”.[18]

L’insemenzamento neoplastico del letto operatorio dopo dissezioni linfonodali limitate, da qualcuno temuto, è un evento pressoché eccezionale, stante la rarità dell’invasione pericapsulare; in ogni caso la radioterapia metabolica postoperatoria è certamente in grado di sterilizzare i microfoci neoplastici eventualmente residui.

La situazione in letteratura, specialmente in ambito pediatrico dove sono rari i lavori sull’argomento, è alquanto controversa: troviamo come esempio positivo lo studio di *Hamming et al.*, che confronta i risultati del trattamento di due gruppi di pazienti omogenei trattati con la tecnica del node-picking e l’altro con la dissezione radicale modificata, non viene evidenziata alcuna differenza in termini di recidive e di sopravvivenza, ma si osserva una maggiore incidenza di ipoparatiroidismo e di paralisi del nervo accessorio nei pazienti sottoposti a dissezione radicale modificata. [19] Dall’altro lato invece è presente l’esperienza di *Musacchio MJ et al.* [20]che riferisce in un recente case report una più stretta associazione fra dissezione locale, chiamata in questo caso *“berry picking”* o *“node plucking”* (questo fa ben intendere come non ci sia ancor oggi univocità nella nomenclatura) e le complicanze insorte nel decorso postoperatorio.[20]

Anche fra coloro che propendono verso una linfoadenectomia di principio non vi è completo accordo sulla tecnica: molti ritengono necessaria una dissezione radicale modificata, altri ritengono sia sufficiente la dissezione dei linfonodi del comparto centrale del collo, poiché la maggior parte delle recidive avviene lungo la catena ricorrenziale e nel mediastino superiore.

I fautori della “dissezione regionale” ritengono invece, che un’accurata esplorazione del collo, con eventuale node-picking soprattutto del compartimento centrale, sia un approccio terapeutico sufficiente sempre che venga utilizzata, a complemento della chirurgia, la radioisotopoterapia. Essi ritengono che la

dissezione linfonodale limitata del collo (node-picking) in presenza di una modesta invasione linfonodale o la semplice esplorazione, se questa non è dimostrabile, rappresenti un adeguato approccio terapeutico con trascurabili sequele postoperatorie; alla radioterapia metabolica è affidato il compito di sterilizzare gli eventuali microfoci neoplastici residui.

E' ben conosciuto che alcuni carcinomi papillari della tiroide invadono i canali linfatici intratiroidei e diffondono all'interno della tiroide stessa attraverso la ricca distribuzione vascolare.

Quando il Lipiodol ultrafluido (2ml di materiale radiopaco utilizzato per la linfografia) è iniettato all'interno del lobo tiroideo, il materiale entra rapidamente nella rete linfatica della tiroide, principalmente scorre verso l'alto al polo superiore del lobo tiroideo, e in circa 30 minuti va attraverso i vasi linfatici lungo l'arteria tiroidea superiore ai linfonodi posti intorno alla biforcazione della carotide comune in carotide interna ed esterna.

Questi studi documentano che l'intera ghiandola presenta una mirabile rete linfatica e che la linfa scorre dal basso verso l'alto.

Circa il modo in cui diffonde il carcinoma papillare della tiroide, dobbiamo considerare questa caratteristica linfatica, inclusa la rete intratiroidea, i drenaggi linfatici e i linfonodi regionali come un'unità di organo.

Questa struttura anatomica può essere chiamata "unità tiroido-linfatica" ed è ben dimostrata in due specifiche varianti di carcinoma papillare, nei quali anche una piccola lesione primaria può causare un coinvolgimento di tutta la ghiandola con metastatizzazione linfonodale perigiugulare bilaterale attraverso i linfatici intra ed extra tiroidei.

I carcinomi papillari posti al polo superiore della tiroide anche se di piccole dimensioni causano spesso un ingrandimento metastatico linfonodale nella catena giugulare superiore.

Pertanto ancora oggi il trattamento chirurgico dei linfonodi cervicali metastatici nel carcinoma tiroideo rimane controverso.

Bibliografia

1. Bocca E, Pignataro O, Sasaki C. Functional neck dissection. A description of operative technique. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1980;106:524-527.

2. Crile G Jr. Papillary tumors of thyroid and lateral aberrant thyroid origin. Surg Gynecol Obstet 1939; 68:39-47

3. G. Alonso. C, B. Galdin A, S. Nieto C. El vaciamiento functional-radical cérvico ganglio-nar. Anatomia quirúrgica, técnica y resultados. Acta Oto-Rino-Laringol Ibero-Americana 1972;23:703-817.

4. Gavilán J, Gavilán C, Herranz J. Functional neck dissection: three decades of controversy. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992;101:339-341.

5. Gavilán J, Herranz J, Desanto L. *Functional and selective neck dissection*, New York: Thieme Medical Publishers; 2002.

6. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:601-605.

7. Shah JP, Manish D, Hall, Francis T, Spiro J, Witterick, Freeman, Jeremy L. Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection. Laryngoscope. 113(12):2102-2107, December 2003

7. Shah JP, Strong E, Spiro RH, Vikram B. Surgical grand rounds, neck dissection: current status and future possibilities. Clin Bull 1981;11:25-33

9. Medina JE. A rational classification of neck dissection. Otolaryngol Head Neck Surg 1989 ; 100:169-176.

10. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA: An imaging based classification for the cervical nodes designed ad an adjunct to recent clinically based nodal classifications. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:388-396

11. Olsen KD, Caruso M, Foote RL. Primary head and neck cancer: histopathologic predictors of recurrence after neck dissection in patients with lymph node involvement. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994;120:1370-1374.

12. Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, et al: Differentiated thyroid carcinoma in childhood: Long term follow-up in 72 patients. J Clin Endocrinol Metab 65: 1088- 1094, 1987

13. Shah JH, Rumbal EM, Complication and local recurrence following lymphadenectomy. Br J Surg (77): 760-4, 1990

14. Shah JP, Andersen PE. The impact of patterns of neck metastasis on modifications of neck dissection. Ann Surg Oncol 1994;1:521-532.

15. Spinelli C, Bertocchini A, Antonelli A, Miccoli P. Surgical therapy of the thyroid papillary carcinoma in children: Experience on 56 patients >16 years

old. J Pediatric Surg 39;10 Oct 2004

16. Massimino M, Collini P. Conserevative surgical approach for thyroid and lymp-nods involmen in papillary thyroid carcinoma of childhood and adolescence. Pediatric Blood Cancer 2005

17. Nicolosi A, Malloci A, Esu S, Addis E, Tarquini A.: The role of node-picking lymphadenectomy in the treatment of differentiated carcinoma of the thyroid Minerva Chir. 1993 May 15;48(9):459-63

18. Hamming JF, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Goslings BM. Differentiated thyroid cancer: a stage adapted approach to the treatment of regional lymph node metastases.Eur J Cancer Clin Oncol. 1988 Feb;24(2):325-30.

19. Musacchio MJ, Kim AW, Vijungco JD, Prinz RA. Greater local recurrence occurs with “berry picking” than neck dissection in thyroid cancer. Am Surg. 2003 Mar; 69(3):191-6;

Capitolo 19

Il carcinoma midollare della tiroide sporadico, familiare e MEN

C. Spinelli, S. Costanzo, S. Orlandi, R. Elisei

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) nel bambino, rappresenta un raro tipo di tumore maligno, definito come entità clinica nel 1959 da Hazard et all.[1].

Questo tumore trae origine dalle cellule parafollicolari della tiroide o cellule C, fisiologicamente deputate alla secrezione della calcitonina e di altri ormoni di minore rilevanza clinica come l'antigene carcinoembrionario (CEA), l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), la somatostatina, la serotonina, le prostaglandine e il peptide vasoattivo intestinale (VIP).

Nel 1961 Sipple descrisse per primo l'associazione tra il CMT ed il feocromocitoma. Nel 1962 Coop e coll. scoprirono la calcitonina, che venne poi riconosciuta essere il marcatore specifico del carcinoma midollare solo nel 1968 da Melvin[3].

Dagli anni '70 si cominciò ad associare il CMT con altre patologie endocrine.

Si deve a Chong et al.[2] la definizione e la classificazione delle "*multiple endocrine neoplasia*" sia di tipo I che II. Lo sviluppo della biologia molecolare ha permesso di identificare nel 1994 il protooncogene RET localizzato sul cromosoma 10 [5,6].

Questa scoperta ha permesso l'inizio di programmi di screening genetici altamente affidabili grazie ai quali lo stato di portatore del gene della malattia, nei membri della famiglia affetta, può essere individuato fin dalla nascita,con un impatto terapeutico di notevolissima efficacia. L'affinamento delle tecniche di analisi cromosomiche infine, sta aprendo una nuova via nel campo della diagnosi precoce; lo sforzo dei ricercatori si sta concentrando sulla determinazione di micromutazioni che possano influenzare negativamente o positivamente la prognosi della malattia [7,8].

EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma midollare è un raro tumore della tiroide. La sua incidenza varia dal 3 al 10% di tutte le patologie maligne tiroidee[9] e nelle forme addociate a sindromi MEN ricorre con un'incidenza di 1 caso ogni 10 mila abitanti [12.].

Si può presentare in forma sporadica generalmente negli adulti, o in forma eredo-familiare, più frequentemente nei bambini e negli adolescenti; questa ultima forma di presentazione può essere in associazione ad altre patologie costituendo le sindromi cliniche MEN 2A (65%) e MEN 2B (25%) o essere

isolata come nel carcinoma tiroideo familiare o FMTC (*familial medullary thyroid carcinoma*, 10%)[11].

La frequenza è simile in ambedue i sessi e non si ha un'influenza geografica, razziale o etnica, ma solo predisposizione genetica [9].

ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA CELLULA C

La scoperta delle cellule C della tiroide o parafollicolari si deve ad alcuni ricercatori che agli inizi del novecento identificarono una cellula con caratteristiche del tutto peculiari nel contesto del parenchima tiroideo di alcuni animali; non ne fu compresa però la funzione e l'origine, infatti le definirono come apparentemente derivate dai follicoli e furono descritte come oncociti. Sono stati coniati molti sinonimi per definire questo particolare tipo di cellule tra cui; c. parenchimatose, c. interfollicolari, c. argirofile, c. chiare, c. ricche in mitocondri.

Le cellule C, localizzate in seno all'epitelio follicolare che negli spazi interfollicolari, originano durante lo sviluppo embrionale, dall'ultimo paio di tasche brannchiali, di derivazione dalla cresta neurale: esse appartengono, perciò, al sistema neuroendocrino o APUD (di cui fanno parte anche, tra le altre, le cellule paratiroidee, le cellule cromaffini della midollare del surrene e quelle del plesso enterico autonomo). Nei pesci. anfibi, rettili e uccelli questi gruppi cellulari formano due masserelle epiteliali, che residuano come organi a sè stanti in corrispondenza del collo o del mediastino, dette *corpi ultimobranchiali,* mentre nei mammiferi vengono incorporate nella tiroide (che ha un'origine embriologica differente, sviluppandosi dal pavimento delle faringe embrionaria).

Nell'uomo le cellule C sono localizzate all'interno della tiroide in modo non disordinato ma concentrate prevalentemente nella porzione superiore di entrambi i lobi, approssimatamene nel punto di passaggio tra il terzo superiore e i due terzi inferiori del lobo [13]. Da questa particolare disposizione deriva il fatto che il carcinoma midollare si sviluppa quasi sempre in tale regione dei lobi tiroidei.

Fisiologicamente le cellule C sono deputate alla secrezione di un ormone polipeptidico di soli 32 aminoacidi, la calcitonina, il cui gene, codifica anche una diversa proteina, denominata peptide (CGRP) . Nel CMT entrambi questi peptidi vengono prodotti dalla cellula neoplastica[8]. Il ruolo fisiologico della calcitonina è quello di inibire il riassorbimento osseo, funzione svolta dagli osteoclasti che presentano sulla membrana il recettore per l'ormone. Altri recettori della calcitonina sono stati identificati a livello renale e cerebrale, in quest'ultima sede sembrerebbe svolgere un ruolo nella modulazione del dolore.

In condizioni fisiologiche la secrezione ed il rilascio in circolo dell'ormone vengono regolate dalla concentrazione del calcio extracellulare. La pentagastrina rappresenta un'altra sostanza capace di stimolare il rilascio della calcitonina. Quest'ultima ha assunto un ruolo rilevante nella diagnostica della patologia delle cellule C, infatti viene utilizzata sia per la diagnosi che per lo screening del CMT [10,15].

Oltre alle cellule C anche altri elementi cellulari extratiroidei possono produrre la calcitonina tra cui: cellule timiche, cellule ipofisarie e le cellule di Kulchitsky del polmone. Secrezioni ectopiche di calcitonina si possono verificare anche in alcune patologie a carico di fegato e polmone. In questi casi, a differenza di quanto accade nel CMT, la produzione di calcitonina non è influenzata dallo stimolo con pentagastrina.

PATOGENESI DELLE FORME EREDITARIE DEL CMT

Lo studio genetico degli alberi genealogici delle famiglie affette da MEN fu intrapreso a partire dagli anni ottanta e fu dimostrato che il CMT si trasmetteva come carattere autosomico dominante [11].Ogni membro della famiglia aveva il 50% di possibilità di eredita-

Figura 1.19 *Struttura schematica di RET e mutazioni identificate nelle MEN 2A, MEN 2B e FMTC. CAD, motivo correlato alla caderina; CYS, regione ricca in cisteina; S, sequenza segnale; TM, dominio transmembranario; TK, dominio tirosin-chinasico[16].*

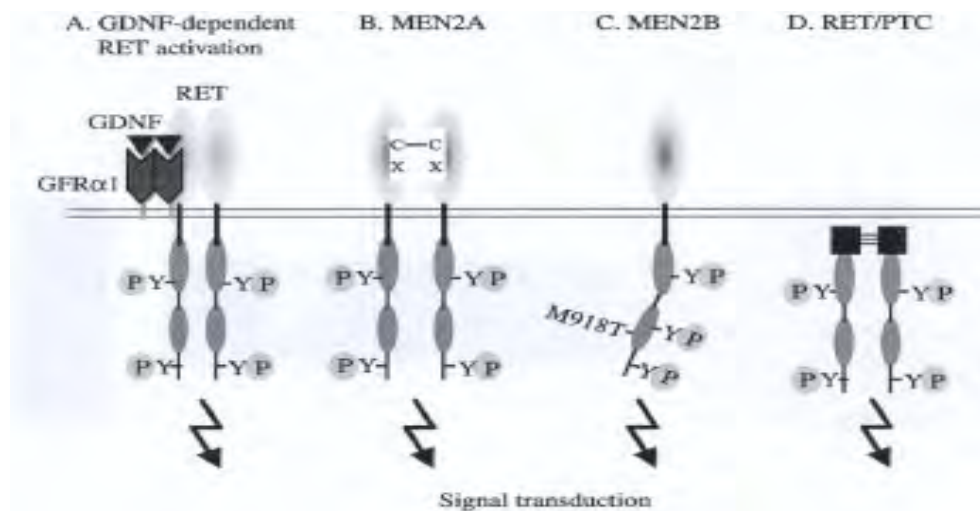
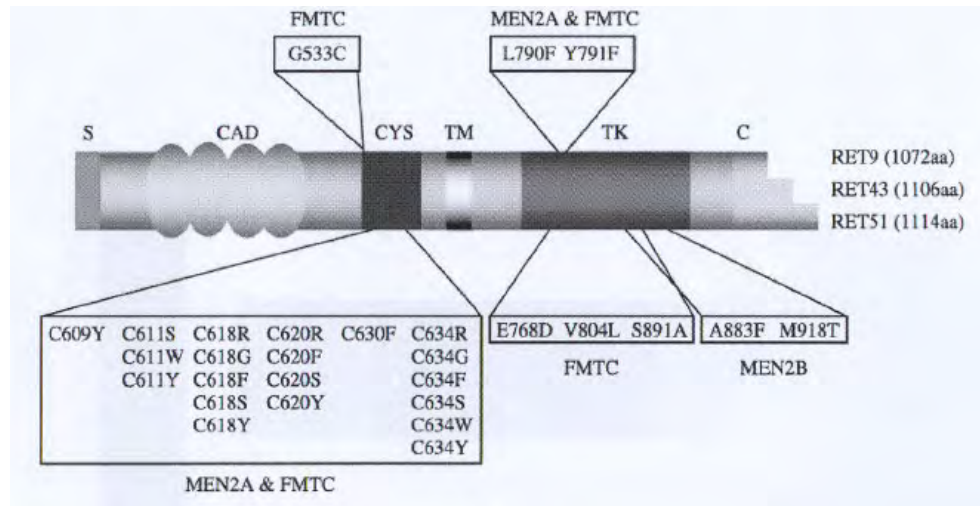



Figura 2.19 *Meccanismi di attivazione di RET. (A) In condizioni normali il legame fra il GDNF e il GFRalfa1 causa la dimerizzazione di RET e la sua attivazione. (B) Nelle MEN 2A, le mutazioni a carico della cisteina causano una dimerizzazione ligando-indipendente di RET, con la formazione di ponti disolfuro. (C) Nelle MEN 2B, le mutazioni a carico del dominio tirosin-chinasico. (D) Alterazioni di RET, che portano alla sua dimerizzazione e successiva attivazione indipendente dal ligando, si possono trovare anche nell'ambito del ca. papillare della tiroide. Cys, residui di cisteina; -, ponte disolfuro; X, mutazioni della cisteina; PY-, residui di tiroina fosforilati[16].*

re la malattia e i membri affetti avevano una possibilità di sviluppare il CMT in una percentuale molto vicina al 100%. Lo sviluppo delle tecniche di biologia molecolare hanno permesso di identificare nel 1993 il gene responsabile delle sindromi MEN[5], si tratta del protoncogene RET (*REarranged during Transfection*), situato sul braccio lungo del cromosoma 10 (banda q 11,12). Questo gene codifica il recettore tiroxina-chinasi transmembranario, espresso nelle cellule derivate dalla cresta neurale, caratterizzato da (Fig.1):

- un dominio extracellulare con quattro motivi caderina-correlati e una regione ricca in cisteina,
- una porzione transmembranaria,
- un dominio intracellulare ad attività tirosin-chinasica.

Ligandi fisiologici di questo recettore sono il GDNF (*glial cell line-derived neutrophic factor*) e altre molecole ad esso correlate, come la neurturina (NRTN), l'artemina (ARTN) e la persefina (PSPN). L'attivazione di RET da parte di questi ligandi è mediata da un particolare sistema recettoriale, costituito da un coreccettore detto GFRalfa1-4 (*GNDF famimy receptor alfa1-4*), a cui si lega il ligando, e da una porzione attiva tirosin-chinasica rappresentata da RET stesso. In seguito al legame del ligando con GFRalfa1-4 si ha la dimerizzazione e la conseguente attivazione di RET, che svolge un ruolo fondamentale nella regolazione della crescita e della differenzizione delle cellule di derivazione della cresta neurale [16] (Fig.1.19).

Le MEN 2 sono causate da mutazioni puntiformi germimnali che portano ad un'attivazione impropria di RET, e quindi ad un guadagno di funzione della molecola. A ciascuna forma di MEN 2 sono associate specifiche mutazioni [16]:

- nelle MEN 2A sono state identificate mutazioni principalmente a carico di uno dei sei residui di cisterna del dominio extracellulare (codoni 609, 611, 618, 620 sull'esone 10, e codoni 630 e 634 sull'esone 11 [16]; alcuni studi hanno rilevato il coinvolgimento anche degli esoni 13, 14 e 15 dei codoni 768,790, 791, 804, 891 [7,11]) di RET; queste mutazioni portano ad una dimerizzazione di RET indipendente dal ligando, con conseguente attivazione costitutiva dell'enzima.
- Nel FMCT si riscontrano spesso le stesse mutazioni associate alle MEN 2A[11].
- Nelle MEN 2B si riscontrano anomalie a carico del dominio chinasico intracellulare di RET, per mutazioni presenti esclusivamente sull'esone 16: in più del 95% dei pazienti la mutazione è Met918Thr (M918T), e in meno del 4% troviamo la mutazione Ala883Phe (A883F; è stata descritta anche una mutazione a carico del codone 922[11]). Queste alterazioni sembrano indurre una modificazione conformazionale alla porzione catalitica della molecola, attivando RET anche in assenza di dimerizzazione (Fig.2.19).

Gli individui portatori di una di queste mutazioni hanno una possibilità prossima al 100% di andare incontro, presto o tardi, a CMT. Tuttavia, la progressione verso il carcinoma è graduale, in quanto questo tende a svilupparsi nel contesto di una iperplasia delle cellule C, dapprima focale e poi diffusa, che evolve a carcinoma microscopico e infine miacroscopico. Spesso si ritrovano nello stesso paziente tutte le fasi della progressione istologica, dalla benignità fino al quadro francamente maligno.

Nelle MEN 2A generalmente il passaggio dall'iperplasia al carcinoma avviene nella seconda metà della prima decade, e metastasi tendono a svilupparsi dopo i 10 anni d'età[17], con un intervallo di tempo medio fra lo sviluppo del tumore e l'insorgenza di metastasi linfonodali di circa 6,6 anni [7].

Nei pazienti affetti da MEN 2B, invece, il decorso è molto più aggressivo, e cellule tumorali possono essere osservate in tiroidi di bambini ai primissimi mesi di vita [18]. Spesso già alla diagnosi si riscontrano una multicentricità e un importante impegno metastatico linfonodale. Si possono verificare precocemente metastasi a distanza, soprat-

tutto al fegato, al polmone e alle ossa, con una prognosi severa [18].

Proprio a causa della rapidità di diffusione e metastatizzazione della neoplasia, è fondamentale riuscire a diagnosticarla quanto più precoce possibile, in maniera tale da intervenire in un'epoca in cui il trattamento chirurgico possa ancora essere risolutivo.

INQUADRAMENTO CLINICO E DIAGNOSTICO

La clinica del CMT varia se si tratta della forma sporadica oppure se rientra nell'ambito delle MEN o del FMTC.

La neoplasia in forma sporadica in età pediatrica è estremamente rara. Essa ha una prevalenza per il sesso femminile come nella maggior parte dei tumori tiroidei mentre nelle forme familiari non c'è differenza tra i due sessi [19,20].

CARCINOMA MIDOLLARE SPORADICO

Clinicamente si presenta sotto forma di un nodulo tiroideo indolente e fisso sui piani sottostanti scintigraficamente freddo, in più del 50% dei casi si ritrova associato ad un impegno linfonodale e risulta difficilmente differenziabile da noduli tiroidei di altra natura. Metastasi a distanza, soprattutto a fegato, polmone ed ossa possono essere presenti in una percentuale variabile dal 15 al 25% dei casi. L'eccessiva produzione di calcitonina o di prostaglandine da parte della neoplasia può indurre in alcuni pazienti una alterazione dell'alvo con diarrea profusa . Dagli anni novanta in poi si è cominciato a dosare la calcitonina in modo routinario in presenza di un nodulo tiroideo e si sono scoperti numerose neoplasie non sospettate. Infatti i risultati degli studi prospettici, effettuati su grandi numeri, hanno dimostrato l'utilità dell'introduzione del dosaggio della calcitonina nel percorso diagnostico di ogni nodulo tiroideo. In genere la certezza diagnostica di CMT viene ottenuta durante l'esame intraoperatorio estemporaneo se non addirittura all'esame istologico definitivo. Anche l'esame citologico per agoaspirato di norma eseguito prima dell'intervento in alcuni casi non è in grado di dare una certezza diagnostica [21,22].

MEN 2 A

E' una sindrome eredo-familiare trasmessa in modo autosomico dominante caratterizzata da CMT che può essere associato a feocromocitoma ed adenoma delle paratiroidi (*sindrome di Sipple*).

Geneticamente essa è dovuta a mutazioni germinali del protooncogene RET nell' esone 10 e 11. Il carcinoma midollare della tiroide è presente nella quasi totalità dei casi.

a) ***Carcinoma midollare***

Il CMT si sviluppa nel contesto di una iperplasia delle cellule C che risulta all'inizio focale e poi diffusa. Spesso si ritrovano nello stesso paziente tutte le fasi della progressione istologica, dalla benignità fino al quadro francamente maligno.

L'iperplasia comincia a svilupparsi già nel primo decennio di vita e frequentemente questi pazienti sviluppano il carcinoma entro i 30 anni.

La titolazione della calcitonina rappresenta il mezzo diagnostico migliore per identificare i pazienti affetti sia da CMT che da iperplasia delle cellule C.

Un dubbio diagnostico può sorgere per quel gruppo di pazienti affetti da CMT che presentano valori basali di calcitonina nella norma per cui devono essere sottoposti a test di stimolo alla pentagastrina. Esso consiste nel somministrare 0.5mg/Kg di sostanza in bolo e.v. e successivamente nel dosare la calcitonina plasmatici dopo 2 e 5 minuti. Alcuni associano a questo esame anche il test con calcio endovena (2-3 mg/Kg per 1-10 min e prelievi dopo 3-10 minuti).

In condizioni fisiologiche la calcitonina è più elevata nell'uomo rispetto alla donna e

non supera mai il range normale nemmeno dopo stimolo. Livelli elevati di calcitonina già in condizioni basali fanno porre fortemente il sospetto di patologia per cui è d'obbligo la tiroidectomia, mentre valori normali in condizioni basali ma al di sopra del range dopo lo stimolo in due test diversi devono essere considerati come indicativi di patologia in atto e pertanto si richiede anche in questo caso l'intervento chirurgico. Un test che dia una risposta di tipo border line non può essere considerato indicativo pertanto si necessita la ripetizione dell'esame a distanza di 3-6 mesi.Non vanno trascurate anche le situazioni che possono dare falsa positività come il carcinoma mammario, il carcinoma epatico, il carcinoma polmonare e l'insufficienza renale cronica. Un test di più recente introduzione è quello che sfrutta il dosaggio della catacalcina, un peptidi cosecreto con la calcitonina dai soggetti che presentano patologia tiroidea. Le tecniche di imaging come l'ecografia o la TC non hanno una reale importanza nella diagnosi precoce delle MEN, ma possono essere utili per confermare l'interessamento ghiandolare e per quantificare eventualmente l'entità dell'interessamento linfoghiandolare[6,22-24].

b) ***Iperparatiroidismo***

Si osserva nel contesto delle MEN 2A con una frequenza variabile dal 10 al 25% dei casi. L'età di manifestazione è più tardiva rispetto al CMT, infatti raramente insorge prima dei trenta anni di età. La presentazione clinica non si discosta da quella dell' iperparatiroidismo da adenoma delle paratiroidi sporadico, con ipercalcemia, ipercalciuria, nefrolitiasi e alterazioni ossee. La presenza di ipercalcemia con elevati livelli di paratormone permette di formulare la diagnosi.

I pazienti affetti da MEN 2A devono essere controllati almeno 2 volte l'anno con dosaggi della calcemia e del paratormone per tutta la durata della loro vita [22,24].

c) ***Feocromocitoma***

Questo tumore, di derivazione della midollare del surrene, è presente in circa la metà dei pazienti con MEN 2A, nel 50% dei casi è bilaterale e sporadicamente può originare anche in organi enterocromaffini extrasurrenalici. I sintomi di esordio della malattia sono generalmente: agitazione, cefalea, palpitazioni ed ansietà. All'inizio della malattia l'ipertensione arteriosa può essere moderata o addirittura assente, questo forse per il prevalere del tono beta-adrenergico causato dall'aumento di adrenalina in circolo. In questa prima fase l'alterazione biochimica più evidente è un modesto aumento della adrenalina urinaria delle 24 ore, con un rapporto adrenalina/noradrenalina elevato. Altri esami di laboratorio utili per la diagnosi di feocromocitoma si basano sul dosaggio di diverse sostanze come l'acido vanilmandelico, le metanefrine e le catecolamine urinarie. Altri autori raccomandano la titolazione delle catecolamine plasmatiche in condizioni basali o dopo stimolo con glucagone. Recentemente si è considerata come marker specifico del tumore la Cromogranina a sostanza cosecreta con le catecolamine ; studi prospettici hanno mostrato che la sensibilità di questa tecnica è simile a quella dei metodi più tradizionali [21,42] .

Il feocromocitoma associato a MEN è nella maggior parte dei casi benigno. Dal punto di vista istologico assistiamo inizialmente ad una iperplasia diffusa della midollare seguita da una iperplasia midollare multicentrica. Solo nelle fasi più avanzate possiamo avere un'invasione della capsula surrenalica, assai più rara è la possibilità di metastasi intraperitoneali. Le tecniche di imaging non sono utili nelle prime fasi della malattia in quanto le ghiandole iperplastiche sono difficilmente distinguibili da quelle normali, per cui la TC, l'ecografia e la RM ci permettono solo di confermare la diagnosi di sede del feocromocitoma e la sua eventuale multilocalizzazione. La scintigrafia con I131MIBG appare al contrario estremamente utile in quanto l'accumulo di materiale radioattivo in sede intra ed extrasurrenale può permettere l'identificazione del tessuto patologico molto più precocemente di qualsiasi

tecnica di diagnostica per immagini [25].

Varianti cliniche della MEN 2A

1) Carcinoma midollare familiare isola to (FMTC)

In alcune famiglie che presentano una mutazione puntiforme del protoncogene RET del tutto analoga a quella ritrovata nelle MEN 2A è stato osservato un carcinoma midollare della tiroide in assenza delle altre patologie associate alle sindromi endocrine multiple. Non è ancora chiaro se se questa sia una variante delle MEN 2 A nella quale l'alterazione genetica ritarda la comparsa delle altre malattie oppure se rappresenti un'entità separata. Si parla in questo caso di carcinoma midollare familiare FMTC [25,26].

2) Carcinoma midollare nel contesto di MEN 2 A associato a lichen cutaneo amiloidosico localizzato

Sono state descritte in letteratura alcune famiglie nelle quali alcuni membri mostravano una forma di MEN 2A associata a lichen cutaneo amiloidosico localizzato. Le famiglie colpite mostrano tipicamente una lesione pruriginosa iperpigmentata di consistenza ruvida a buccia di arancia in regione interscapolare. L'analisi istologica dimostra un derma ipercheratinizzato con depositi di sostanza amiloide. Le tecniche immunoistochimiche utilizzate per la ricerca di calcitonina a questo livello hanno dato risultato negativo. La precocità di questa manifestazione clinica permette di considerarla come un marcatore della sindrome descritta [26,27].

MEN 2B

La sindrome MEN 2B comprende il carcinoma midollare della tiroide associato a feocromocitoma, a ganglioneuromatosi, a neurinomi della mucosa, ad anomalie scheletriche ed habitus marfanoide. Nel patrimonio genetico delle famiglie affette da questa rara sindrome è sempre presente una mutazione puntiforme germinale del protooncogene RET ma, a differenza delle MEN 2 A riguarda esclusivamente l'esone 16. L'aggressività biologica del carcinoma midollare nella MEN 2B è molto superiore a quella della MEN 2AIl numero di famiglie affette da questa sindrome è molto inferiore a quello delle MEN 2 A, questo perché molti pazienti muoiono in età precoci (a volte prima dei 2 anni) e quindi prima di poter procreare.

I neurinomi mucosi sono piccole neoplasie benigne nei nervi periferici localizzati a livello delle mucose della lingua, della palpebra e della congiuntiva.

La ganglioneuromatosi interessa tutto il tratto gastroenterico e clinicamente si manifesta con una sintomatologia estremamente impegnativa per i piccoli pazienti caratterizzata da dolori colici crampiformi, sintomi ostruttivi e diarrea. L'addome diventa protruso ed a questo punto si impone la diagnosi differenziale con altre malattie tipiche dell'età pediatrica come l'Hirschprung, soprattutto se la ganglioneuromatosi interessa prevalentemente il tratto colico. Questi pazienti mostrano inoltre un habitus marfanoide, infatti sono individui alti, magri, con petto escavato, aracnodattilia e presentano deformità scheletriche con un alterato rapporto tra la parte superiore e l'inferiore del corpo.Tuttavia rispetto alla vera sindrome di Marfan non sono presenti alterazioni a carico dell'apparato cardiovascolare. A causa di questo particolare fenotipo la diagnosi solitamente avviene nei primi anni di vita.

Il carcinoma midollare della tiroide si presenta nel contesto di questa sindrome in maniera estremamente aggressiva ed è quasi la regola ritrovare già alla diagnosi, in età precoce (spesso prima dei 10 anni), una multicentricità ed un importante impegno metastatico linfonodale. I pazienti affetti da questa forma di CMT possono morire in età precoce (difficilmente la sopravvivenza è superiore ai 20 anni) per le metastasi a distanza localizzate in particolare al fegato, al polmone ed alle ossa. Per i motivi sopra elencati il trat-

tamento chirurgico deve essere il più precoce possibile.

Il feocromocitoma è presente in circa il 50% dei pazienti e contrariamente a quanto accade nelle MEN 2 A è spesso bilaterale e mostra caratteristiche cliniche simili a quelle esposte nella trattazione delle MEN 2 A.

L'approccio diagnostico delle MEN 2B non si discosta molto da quello delle MEN 2 A, è importante tuttavia sottolineare che la diagnosi deve essere effettuata più precocemente possibile a causa della gravità della malattia e della precoce disseminazione metastatica del CMT [22,24,28].

SCREENING per l'identificazione dei portatori del gene delle MEN 2

Dopo il 1993, la scoperta del ruolo di RET, è stato approntato un test genetico, che si effettua su linfociti ottenuti da un semplice prelievo di sangue periferico (in quato le mutazioni del protoncogene interessano la linea germinale e di conseguenza tutte le cellule dell'organismo).

La tecnica, alla portata della maggior parte dei laboratori di biologia molecolare, si basa sulla localizzazione del locus della sindrome MEN sul cromosoma 10 attraverso analisi di ricombinazione genetica. Le mutazioni associate con i fenotipi patologici sono individuate attraverso la reazione polimerasica a catena (PCR) che amplifica esoni specifici del RET del DNA genomico seguito da digestione con enzimi di restrizione o tramite sequenziamento diretto.

Questa metodica rappresenta un significativo passo avanti rispetto al dosaggio della cacitonina, in quanto:

- è più affidabile, avendo una sensibilità ed una specificità maggiori [7,11];
- permette di individuare le anomalie cromosomiche fin dalla nascita, o comunque molto prima che si sviluppi la sequenza cancerogenetica che porterà allo sviluppo del CMT, consentendoci di modificare la storia clinica della malattia [9,11,29,30];
- se un familiare risulta non portatore del gene mutato lo sarà per tutta la vita, quindi potrà essere rassicurato sul fatto che non svilupperà mai la malattia e non necessiterà di ulteriori accertamenti [31].

Le indicazioni al test genetico sono:

1. l'appartenenza a famiglie affette da MEN 2 (alla nascita in caso di MEN 2B ed entro il primo anno di vita per le MEN 2A [18,19]);
2. la diagnosi di CMT presumibilmente sporadico, per escludere che il paziente appartenga a una famiglia MEN misconosciuta o sia capostipite di una nuova famiglia MEN 2;
3. la presenza di feocromocitoma;
4. la presenza di morbo di Hirschprung.

TERAPIA CHIRURGICA DEL CARCINOMA MIDOLLARE

La terapia chirurgica del carcinoma midollare della tiroide, sia nella forma sporadica che in quella ereditaria, è la tiroidectomia totale con un accurato svuotamento del compartimento centrale linfonodale. La rimozione meticolosa di tutto il tessuto tiroideo secondo un'opinione comune a tutti gli autori deve essere effettuata durante il primo intervento, in quanto il MTC, in particolare se insorto nel contesto di una sindrome MEN, è quasi sempre multifocale e bilaterale. Si deve considerare inoltre la costante presenza di iperplasia delle cellule C diffusa a tutta la ghiandola, anche nel caso che il tumore primitivo sia molto piccolo; l'iperplasia è un precursore del carcinoma midollare e ciò giustifica ulteriormente la necessità di un intervento di tiroidectomia totale [32]. La radicalità di questo intervento è il fattore prognostico più importante e forse l'unico per l'ottenimento di una cura definitiva, in quanto non esiste la possibilità di una terapia adiuvante efficace[10].

In presenza di metastasi linfonodali laterocervicali si esegue generalmente una linfoadenectomia funzionale di tipo selettivo "*selective neck dissection*", dove vengono asportati i vari gruppi linfonodali del collo.

Tabella 1.19. *Iter diagnostico-terapeutico del CMT nel bambino.*

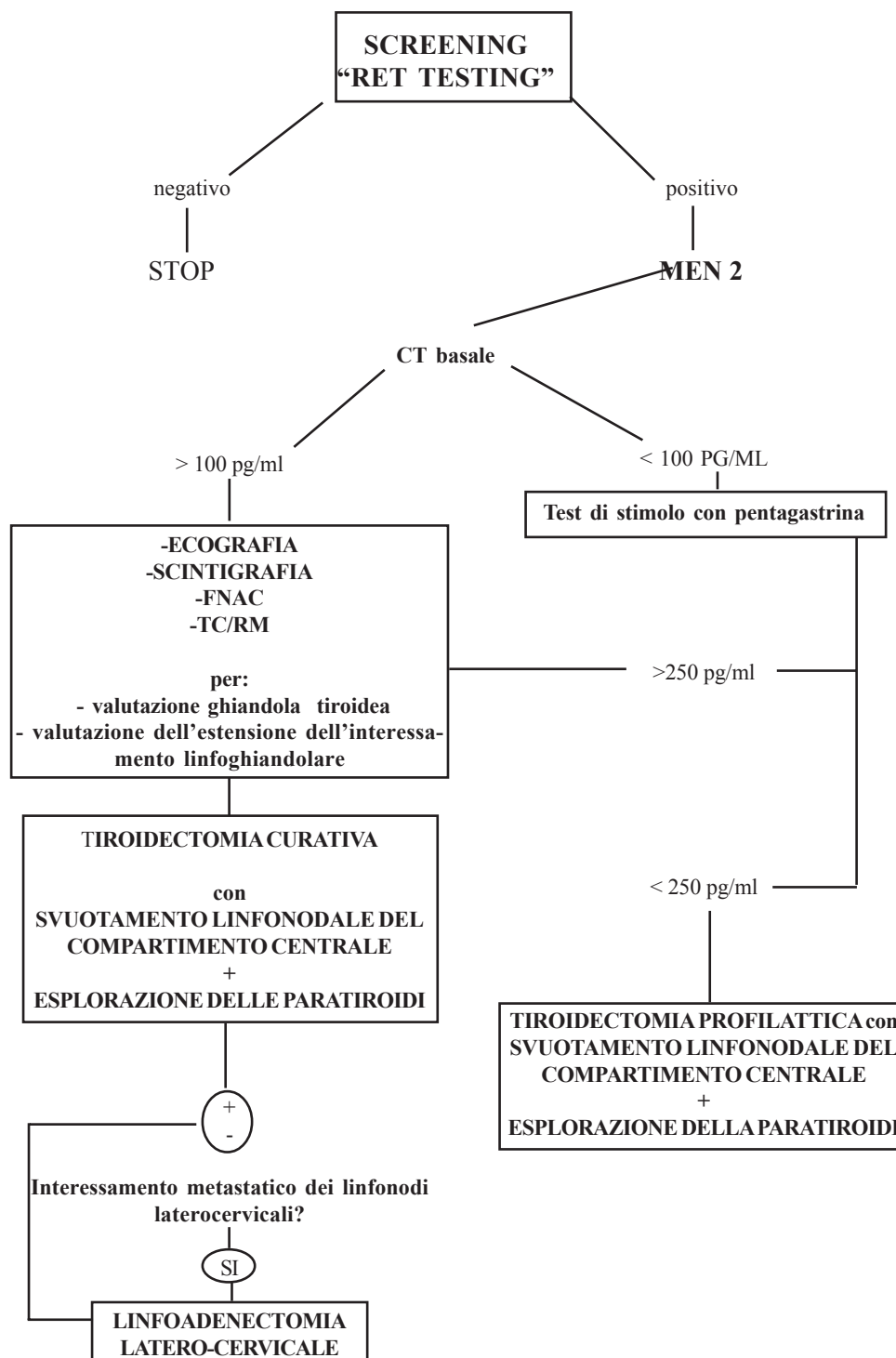
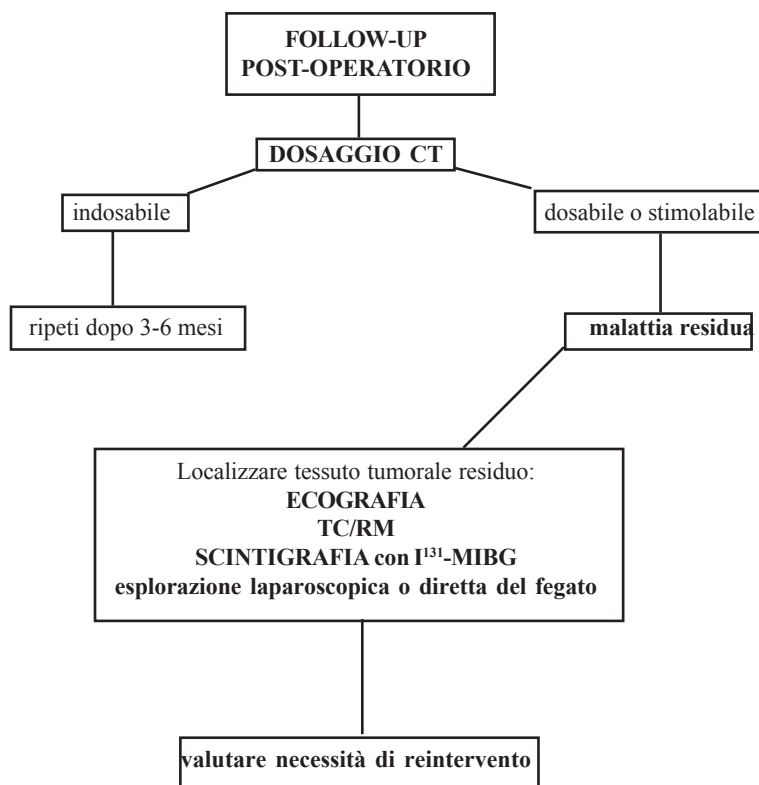



Tabella 2.17. *Follow-up post-operatorio del CMT nel bambino*

Il chirurgo deve effettuare in tutti i casi di carcinomi midollari una dissezione selettiva del compartimento anteriore del collo, "svuotamento del compartimento centrale" regione delimitata superiormente dall'osso ioide, inferiormente dal giugulo e lateralmente dalle arterie carotidi, con conseguente asportazione dei linfonodi del VI livello, esteso se necessario al VII (secondo Som)[33-35].

Una dissezione laterale selettiva del collo si pratica solamente quando c'è interessamento metastatico dei linfonodi del compartimento latero-cervicale [35]. Secondo alcuni autori la dissezione laterale del collo dovrebbe essere effettuata già al primo intervento in ogni caso, dato che linfonodi metastatici sono presenti alla diagnosi nel 38% dei casi dei CMT < 20 mm e nel 27% dei CMT < 10 mm, ad eccezione delle forme ereditarie con test alla pentagastrina negativo.

Una chirurgia ancora più demolitiva dipenderà dallo stadio clinico di presentazione e dalla presenza o assenza di metastasi a distanza (Tabella 1).

E' importante ricordare che nelle forme ereditarie, nel corso dell'intervento chirurgico di tiroidectomia, tutte le paratiroidi devono essere esplorate e visualizzate per la possibile concomitanza di iperplasia o adenoma. Una strategia simile dovrebbe essere applicata anche nelle forme sporadiche per la possibilità, comunque remota, che una forma apparentemente sporadica sia in realtà il primo caso di una famiglia affetta da MEN2.

Il problema della Calcitonina elevata dopo l'intervento

Dopo il primo intervento ogni paziente deve essere sottoposto al dosaggio della calcitonina basale e dopo stimolo con pentagastrina. Valori indosabili in condizioni basali e dopo stimolo, confermati dopo 3-6 mesi dalla chirurgia, costituiscono un fattore prognostico favorevole.

Valori post-chirurgici dosabili o stimolabili con pentagastrina esprimono presenza di malattia residua. Ecografia, TC, RMN, scintigrafia con I^{131}-MIBG sono le metodiche strumentali d'elezione per localizzare il tessuto tumorale residuo. L'esplorazione laparoscopica o diretta del fegato si è dimostrata utile nella ricerca delle metastasi epatiche, che appaiono come noduli piccoli e biancastri sulla superficie (Tabella 2). Nei casi in cui queste metodiche abbiano dato esito negativo è stato proposto da alcuni autori il cateterismo venoso selettivo associato alla stimolazione con pentagastrina, che ha come intento l'individuazione di un picco di calcitonina nelle vene reflue da un particolare distretto corporeo (ad esempio: vene epatiche - fegato). La metodica è particolarmente utile per decidere se e da quale parte del collo eseguire un reintervento linfonodale [36].

In conclusione una meticolosa rimozione di tutto il tessuto tiroideo realizzata già al primo intervento dà le migliori possibilità di cura; il reintervento è da ritenersi giustificato perché, pur non migliorando la prognosi in non più del 5-30% dei pazienti, rallenta la progressione della malattia . Con la disponibilità del test genetico, si è offerta la possibilità di intervenire *preventivamente* sulla malattia, e tutti gli studi hanno dimostrato che la **tiroidectomia totale profilattica** può migliorare la prognosi dei pazienti affetti da MEN, impedendo la comparsa del tumore o eliminandolo ad uno stadio precoce del suo sviluppo, garantendo così una maggiore sopravvivenza libera da malattia [37,38]. Per tiroidectomia totale profilattica intendiamo la tiroidectomia praticata in un paziente con diagnosi genetica di MEN 2, clinicamente asintomatico, con valore di calcitonina basale inferiore ai 100pg/ml e con test provocativo inferiore ai 250pg/ml [39].

Tuttavia non c'è ancora accordo su quale sia il momento migliore per effettuare l'intervento, e su quanto estesa debba essere la dissezione a livello del collo, in particolare per quanto riguarda il coinvolgimento dei compartimenti linfonodali e delle paratiroidi.

Per quanto riguarda l'età più adatta per procedere all'intervento chirurgico preventivo, la letteratura è concorde nel ritenere che l'approccio debba essere differenziato a seconda che ci si trovi di fronte ad un caso di MEN 2A o di MEN 2B: abbiamo sottolineato, infatti, come il CMT abbia un decorso decisamente più aggressivo quanto più si presenta nell'ambito di una MEN 2B, e necessiti perciò di una maggiore tempestività nella diagnosi e terapia.

Le considerazioni degli studi effettuati sull'argomento prendono le mosse soprattutto dai rilievi degli esami anatomopatologici effettuati sui pezzi operatori: il rilievo di iperplasia delle cellule C in bambini di 5 anni ha portato alcuni Autori ad affermare che la tiroidectomia profilattica andrebbe eseguita prima di questa età[40]; tuttavia, in altre casistiche, il riscontro di cellule tumorali in bambini di soli 2 anni con MEN 2A, ha indotto gli Autori a porre questa età come termine prima del quale effettuare l'intervento chirurgico [17]; per le MEN 2B, dall'altra parte, si tende sempre più a ritenere che il momento della terapia chirurgica dovrebbe coincidere con quello della diagnosi genetica[41], cioè, secondo le più recenti linee-guida [11], poco tempo dopo la nascita.

Nel 2002, il gruppo di Sanso et. al.[40] ha riscontrato un CMT in una paziente di soli 17 mesi con MEN 2A, e questi Autori raccomandano perciò di eseguire la tiroidectomia *non appena la mutazione RET viene confermata*, il che potrebbe voler dire poco dopo la nascita anche per i bambini con diagnosi genetica di MEN 2A. Lo stesso gruppo ha evidenziato nella propria casistica il cosiddetto fenomeno

dell'anticipazione, in base al quale in generazioni successive il CMT si svilupperebbe in età sempre più precoce.

E' necessario considerare però quali siano i rischi dell'intervento in bambini così piccoli, e se, alla luce di questi rischi, esso sia davvero vantaggioso. Dagli studi clinici emerge tuttavia che:

- l'intervento di tiroidectomia nei bambini più piccoli non comporta rischi maggiori che negli adulti, soprattutto se eseguito da un'equipe di chirurghi pediatri esperti nella chirurgia tiroidea [11,38,43];
- la precocità dell'intervento risparmia ai genitori - e, di conseguenza, anche al piccolo paziente - un periodo di ansia per la possibile insorgenza della malattia[40];
- i bambini più piccoli hanno una minore esperienza traumatica dell'intervento chirurgico[40];
- il proposito della chirurgia preventiva è quello di operare una tiroide *senza evidenza di malattia*, il che è possibile solo intervenendo molto precocemente[40];
- quato più la chirurgia è tempestiva, tanto meno demolitivo potrà essere l'intervento, con esiti migliori sulla prognosi e la qualità di vita del paziente [7,43].

Un ulteriore problema riguarda la rimozione o meno delle paratiroidi. Cercando di preservare l'irrorazione di queste ghiandole, infatti, si rischia di lasciare in sede anche una certa quota di tessuto tiroideo, che può portare ad una recidiva locale. Per un intervento il più possibile radicale, quindi, è opportuno effettuare anche una paratiroidectomia, che può essere seguita da autotrapianto del tessuto paratiroideo [10, 29, 44]: un approccio interessante, anche se a maggior rischio di ipoparatiroidismo post-operatorio, è quello proposto da Quayle e Moley[10], che prevede il trapianto nel muscolo sternocleidomastoideo in caso di CMT sporadico, FMTC e MEN 2B, e nell'avambraccio non dominante in caso di MEN 2A. La ragione di questa distinzione è che nella MEN 2A, nel 10-50% dei casi, i pazienti vanno incontro ad iperparatiroidismo, che può essere più facilmente trattato con terapia chirurgica se le paratiroidi sono situate a livello dell'avambraccio.

SCELTA DEL TRATTAMENTO SULLA BASE DELL'INFORMAZIONE GENETICA

Il tipo di mutazione genetica di RET correla non solo con la variante MEN 2, ma anche con l'aggressività del CMT che si presenta nell'ambito della sindrome. Perciò, l'età ottimale della tiroidectomia profilattica e l'estensione della dissezione linfonodale nei pazienti MEN 2 può essere guidata dall'analisi genetica dei codoni RET mutati [45-47] (Tabella 3).

In base alle linee guida elaborate a livello internazionale nel 2001 [11], possiamo distinguere 3 livelli di aggressività del carcinoma midollare della tiroide, a ciascuno dei quali corrisponderà un diverso trattamento (tab. 1):

1. i bambini con mutazioni nei codoni 883, 918 o 922 di RET, quindi portatori di MEN 2B, appartengono al **livello 3**, in cui il CMT presenta il più alto grado di aggressività. Questi pazienti dovrebbero andare incontro a tiroidectomia entro i primi sei mesi di vita e preferibilmente entro il primo mese. L'intervento deve essere accompagnato da dissezione del compartimento linfonodale centrale del collo [11], ma talora è necessaria una dissezione più estesa, dal momento che sono state descritte metastasi già durante il primo anno di vita [29];
2. in caso di mutazione dei codoni 611, 618, 620 o 634 (FMTC/MEN 2A), i pazienti appartengono al **livello 2**, cioè hanno un elevato rischio di andare incontro a CMT e dovrebbero essere operati entro i cinque anni di età, anche se alcuni autori ritengono sia necessario anticipare questa soglia [11,47]: è stato osservato, infatti, che le mutazioni del codone 634 si associano ad un più alto rischio di CMT e CMT metastatico rispetto alle mutazioni dei codoni 611, 618 o 620. E' dunque necessario iniziare lo screening già durante il primo anno di vita, per identificare e trattare tempestiva-

Tabela 3.19. *Mutazioni codoniche di RET, livelli di aggressività biologica e corrispondente timing chirurgico.*

	Livello 1	**Livello 2**	**Livello 3**
Codoni mutati	609, 768, 790, 791, 804, 891	611, 618, 620, 634	883, 918, 922
Variante MEN	MEN 2A/FMTC	MEN 2A/FMTC	MEN 2B
Aggressività del CMT	bassa	intermedia	elevata
***Tming* chirurgico**	prima dei 5 anni/ tra i 5 e i 10 anni/ al primo pCT+	entro i 5 anni (o prima)	entro i primi 6 mesi di vita, meglio entro il 1° mese.

mente le forme più aggressive [47];

3. al **livello 1** appartengono i bambini con mutazioni dei codoni 609, 768, 790, 791, 804 e 891 (FMTC/MEN 2A): in questi casi, nonostante il grado di rischio sia più basso rispetto agli altri livelli, è comunque d'obbligo la tiroidectomia totale, anche se non c'è ancora accordo sull'epoca a cui andrebbe eseguita, se prima dei 5 anni, tra i 5 e 10 anni, o addirittura secondo alcuni, al primo rilievo di test alla pentagastrina positivo[11].

Bibliografia

1. Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. J Clin Endocrinol Metab. 1959 Jan;19(1):152-61.

2.Sipple JH. The association of pheocromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Am J Med 1961; 31:163-66

3. Melvin KE, Tashjian AH Jr. The syndrome of excessive thyrocalcitonin produced by medullary carcinoma of the thyroid. Proe Natl Acad Sci USA 1968 Apr; 59(4): 1216-22

4. Chong GC, Beahrs OH, Sizemore GW, Woolner LH. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Cancer. 1975 Mar;35(3):695-704

5. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, Love DR, Mole SE, Moore JK, Papi L. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type "A. Nature 1993 Jun 3; 363(6428): 458-60

6. Mulligan LM, Eng C, Healey CS, Clayton D, Kwok JB, Gardner E, Ponder MA, Frilling A, Jackson CE, Lehnert H. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. Nat Genet 1994 jan;6(1):70-4

7)Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roeher HD, Wahl RA, Lamesch P, Raue F, Conte-Devolx B, Dralle H; European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. N Engl J Med. 2003 Oct 16;349(16):1517-25

8. Siggelkow H, Melzer A, Nolte W, Karsten K, Hoppner W, Hufner M. Related Articles, Presentation of a kindred with familial medullary thyroid carcinoma and Cys611Phe mutation of the RET proto-oncogene demonstrating low grade malignancy. Eur J Endocrinol. 2001 May; 144(5):467-73.

9. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. Cancer. 2000 Mar 1;88(5):1139-48.

10. Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN "B syndromes. J Surg Oncol 2005 Mar 1;89(3): 122-9

11. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ. Guideliness for diagnosis anf therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001 Dec; 86(12): 5658-71

12. Brandi ML. I tumori endocrini multipli una questione di famiglia. Doctor 1-15 marzo 2004

13. Le Douarin N, Le Lievre C. Related Articles, [Demonstration of neural origin of calcitonin cells of ultimobranchial body of chick embryo] C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D. 1970 Jun 8;270(23):2857-60.

14. Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, Swanson

LW, Sawchenko PE, Rivier J, Vale WW, Evans RM. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. Nature. 1983 Jul 14-20;304(5922):129-35.

15. Wells SA Jr, Baylin SB, Linehan WM, Farrell RE, Cox EB, Cooper CW. Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. Ann Surg. 1978 Aug;188(2):139-41

16. Kodama Y, Asai N, Kawai K, Jijiwa M, Murakumo Y, Ichihara M, Takahashi M. The RET proto-oncogene: a molecular therapeutic target in the thyroid cancer. Cancer sci 2005 Mar;96(3): 143-8

17.van Heerden JA, Sizemore GW, Carney JA, Brennan MD, Sheps SG. Bilateral subtotal adrenal resection for bilateral pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia, type II A: a case report.Surgery. 1985 Aug;98(2):363-6

18. Telander Rl, Zimmerman D, Sizemore GW, van Heerden JA, grant CS. Medullary carcinoma in children. Results of early detection and surgery. Arch Surg 1989 jul; 124(7): 841-3

19. Calbo L, Spinelli C, Lazzara S, Melita P, Miccoli P. [Surgical management of hereditary medullary carcinoma of the thyroid in patients with "RET" proto-oncogene mutation] Chir Ital. 1998;50(5-6):47-5

20. Gagel RF, Tashjian AH Jr, Cummings T, Papathanasopoulos N, Kaplan MM, DeLellis RA, Wolfe HJ, Reichlin S. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a. An 18-year experience. N Engl J Med. 1988 Feb 25;318(8):478-84.

21. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccoli P, Pinchera A. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1994 Apr;78(4):826-9

22. Pacini C., Spinelli C., Miccoli P. Il carcinoma midollare della tiroide in R.Domini, P.Miccoli, S.Federici, C.Spinelli, Endocrinopatie pediatriche di interesse chirurgico, Piccin Editore, Padova, 2000

23. Pacini F, Martino E, Romei C, Ceccherini I, Basolo F, Iacconi P, Pinchera A. Treatment of preclinical medullary thyroid carcinoma in MEN 2A gene carrier. Lancet. 1994 Oct 15;344(8929):1084-5.

24. C.Spinelli G.Bernini Multiple endocrine neoplasia in:R.Domini, P.Miccoli, S.Federici, C.Spinelli, Endocrinopatie pediatriche di interesse chirurgico,Piccin Editore,Padova,2000

26. Gagel RF, Levy ML, Donovan DT, Alford BR, Wheeler T, Tschen JA. Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis. Ann Intern Med. 1989 Nov 15;111(10):802-6.

27. Donovan DT, Levy ML, Furst EJ, Alford BR, Wheeler T, Tschen JA, Gagel RF. Familial cutaneous lichen amyloidosis in association with multiple endocrine neoplasia type 2A: a new variant. Henry Ford Hosp Med J. 1989;37(3-4):147-50.

28. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, Pasini B, Hoppener JW, van Amstel HK, Romeo G. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma

29. Skinner MA, De Benedetti MK, Moley JF, Norton JA, Wells SA Jr. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. J Pediatr surg 1996 Jan;31(1): 177-81; discussion 181-2

30. Kameyama K, Takami H. Medullary thyroid carcinoma: nationwide Japanese survey of 634 cases in 1996 and 271 cases in 2002. Endocr J 2004 Oct;51(5): 453-6

31. Dralle H, Damm I, Scheumann GF, Kotzerke J, Kupsch E, Geerlings H, Pichlmayr R. Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. Surg Today 1994;24(2): 112-21

32. Kakudo K, Carney JA, Sizemore GW. Medullary carcinoma of thyroid. Biologic behavior of the sporadic and familial neoplasm.Cancer. 1985 Jun 15;55(12):2818-2

33. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. Imaging-based nodal classification for evaluation of neck metastatic adenopathy. AJR Am J Roentgenol 200 Mar; 174(3):837.44

34. Duh QY, Sancho JJ, Greenspan FS, Hunt TK, Galante M, deLorimier AA, Conte FA, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma. The need for early diagnosis and total thyroidectomy. Arch Surg. 1989 Oct;124(10):1206-10

35. Tisell LE, Hansson G, Jansson S, Salander H. Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma. Surgery. 1986 Jan;99(1):60-6.

36. Graham SM, Genel M, Touloukian RJ, Barwick KW, Gertner JM, Torony C. Provocative testing for occult medullary carcinoma of the thyroid: findings in seven children with multiple endocrine neoplasia type IIa.J Pediatr Surg. 1987 Jun;22(6):501-3.

37. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, De Benedetti MK, Wells Sa Jr. Prophylatic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med 2005 Sep 15; 353(11): 1105-13

38. Moore FD, Dluhy RG. Prophylatic thyroidectomy in MEN 2A a stitch in time? N Engl J Med 2005 Sep 15;353 (11):1162-4

39. Rodriguez GJ, Balsalobre MD, Pomares F, Torregrosa NM, Rios A, Carbonell P, Glower G, Sola J, Tebar J, Parrilla P. Prophrlactic thyroidectomy in MEN 2A syndrome: experience in a single center. J Am Coll Surg 2002 Aug; 195(2): 159-66

40. Hassett S, Costigan C, Mc Dermott M,, Fitzgerald RJ. Prophylactic thyroidectomy in the treatment of thyroid medullary carcinoma. Age for

surgery?. Eur J Pediatr Surg 2000 Oct; 10(5): 334-6

41. Uchino S, Noguchi S, sato M, Adachi M, Yamashita H, Watanabe S, Murakami T, Toda M, Murakami N, Yamashita H. Presymptomatic decetion and treatment of Japanese carriers of the multiple endocrine neoplasia type 2A gene. Surg Today 1999; 29(9): 862-7

42. Sanso GE, Domene HM, Garcia R, Pusiol E, De M, Roque M, Ring A, Perinetti H, Elsner B, Iorcansky S, Barontini M. Very early decetion of RET proto-omcogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children: presence of C-cell malignant disease in asyntomatic carriers. Cancer 2002 Jan 15; 94(2): 323-30

43. Haecker FM, Oertli D, Gissler S, Zumsteg U, Avoledo P, von Schweinitz D. Multiple endocrine neoplasia type 2A and thyroid medullary carcinoma: an interdisciplinary challenge. Pediatr Surg Int 2003 Apr; 19(1-2): 62-4 Epub 2003 Mar 21

44. Kahraman T, de Groot JW, Rouwe C, Hofstra RM, Links TP, Sijimons RH, Plukker JT. Acceptable age for prophylactic surgery in children with multiple endocrine neoplasia type 2A. Eur J Surg Oncol 2003 May; 29(4): 331-5

45. Gertner ME, Kebebew E. Multiple endocrine neoplasia type “. Curr Tret Options Oncol 2004 Aug; 5(4): 315-25. Review

46. Jimenez C, Gagel RF. Genetic testing in endocrinology: lessons learned from experienxe with multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2). Growth Horm IGF Res 2004 Jun; 14 Suppl A:S150-7

47. Szinnai G, Meier C, Komminoth P, Zumsteg UW. Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. Pediatrics 2003 Feb; 111(2): E132-9

48. King A. Prophylactic thyroidectomy: effettive against medullary thyroid carcinoma in children. Nat Clin Pract Oncol 2005 Dec; 2(12): 601-2

Capitolo 20

Patologie delle paratiroidi

C. Spinelli, Al. Bertocchini, S. Gozzini, F. Rulli

IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO NEONATALE

L'iperparatiroidismo primitivo neonatale (IPN) deriva da un'iperplasia delle cellule principali paratiroidee e rappresenta una malattia fatale se non viene precocemente diagnosticato e trattato. L'ipercalcemia elevata e le frequenti complicanze polmonari sono responsabili della mortalità che supera il 50%. Anche se la strategia terapeutica migliore deve essere ancora definita, la paratiroidectomia totale con autoinnesto sembra essere il trattamento di scelta[1-6].

INCIDENZA

Sono soltanto 40 i casi di iperparatiroidismo in età neonatale riportati in letteratura e di questi, il 50% sono forme familiari. L'IPT risulta pertanto essere una causa eccezionale di ipercalcemia nel neonato.

CLINICA

I primi segni si manifestano nelle prime settimane di vita, mentre la diagnosi viene eseguita usualmente entro il quarto mese. I segni clinici rivelatori sono variabili, ma abbastanza costanti sono:

-Ipotonia, distensione addominale e costipazione causata dall'ileo secondario all'ipercalcemia.

-Ritardo psicomotorio e ponderale del neonato, conseguenti ad iporeattività, anoressia, vomito e difficoltà nella suzione, associati ad un eventuale stato di disidratazione secondario alla sindrome poliuria- polidipsia.

-In due terzi dei casi sono presenti segni di distress respiratorio e sovrainfezioni polmonari conseguenti a gravi deformazioni della gabbia toracica provocate dalla intensa mineralizzazione ossea (il torace è stretto nella parte superiore e largo nell'inferiore, le coste sono fragili e sottili).

-Segni di rachitismo, se la malattia si prolunga oltre i due mesi.

-La funzione renale può alterarsi a causa della nefrocalcinosi.

All'esame obiettivo fegato e milza risultano abbassati al disotto del margine inferiore dell'arcata costale.

ANATOMIA PATOLOGICA

L'aspetto istologico più comune

dell'iperparatiroidismo infantile è l'iperplasia delle paratiroidi, interpretata al microscopio elettronico come "light chief-cell". Essa è caratterizzata microscopicamente da un incremento delle cellule principali con segni di elevata attività funzionale, mentre le cellule adipose stromali sono nettamente diminuite. L'iperplasia a cellule principali può manifestarsi sotto forma nodulare o diffusa; la forma nodulare è più evidente nelle fasi precoci della malattia. Non sono mai stati riportati casi in letteratura di adenomi neonatali.

Nei casi tipici, tutte le ghiandole sono aumentate di dimensioni, nella variante pseudoadenomatosa esiste una diversità di volume delle quattro paratiroidi, ed infine nella variante "occulta"tutte e quattro le ghiandole hanno un minimo aumento di volume e solo l'esame istologico permette la diagnosi di iperplasia.

DIAGNOSI

Nella diagnosi di iperparatiroidismo, risultano particolarmente importanti i dati di laboratorio e l'esame radiografico osseo.

I primi includono:

-Costante e marcato aumento della calcemia (particolarmente elevato risulta i calcio ionizzato), associato a bassi valori di fosforemia.

-Aumento delle fosfatasi alcaline specialmente al di fuori del periodo neonatale

-Nella metà dei casi aumento della calciuria (anche se talvolta è normale o abbassata , facendo sospettare una sindrome familiare di ipercalcemia con ipocalciuria).

-Fosfaturia elevata e tasso di riassorbimento tubulare del fosforo costantemente basso (minore dell'80%)

-Aumento variabile del PTH che permette di fare la diagnosi.

-Aumento dell'AMP ciclico urinario e degli amminoacidi urinari.

L'esame radiografico osseo mostra diminuzione o erosione della corticale delle ossa lunghe determinate dalla demineralizzazione ossea. Nella metà dei casi sono presenti segni di un irregolare riassorbimento sottoperiosteo specialmente a carico delle falangi, radio, ulna, omero e femore. Nel 50% dei casi sono presenti fratture patologiche che interessano le ossa degli arti ma anche le coste e le ossa del cranio.

Una volta accertata la diagnosi di IPN è necessario, prima di porre un'eventuale indicazione chirurgica, escludere la possibilità di una forma di iperparatiroidismo secondario ad un ipoparatiroidismo materno o ad una forma di iperparatiroidismo a carattere familiare.

L'ipoparatiroidismo materno non trattato o trattato insufficientemente durante la gravidanza determina una cronica ipocalcemia intrauterina responsabile dell'iperfunzione delle paratiroidi fetali che si prolunga anche dopo la nascita. Sono veramente pochi i casi di questo tipo, presenti in letteratura, uno dei quali riportato da Landing e Sann .

Tali Autori descrivono il caso di un neonato con iperparatiroidismo secondario a ipoparatiroidismo materno insorto come complicanza di un intervento di tiroidectomia per gozzo benigno eseguito pochi mesi prima della gravidanza. L' ipocalcemia della madre fu trattata immediatamente dopo l'intervento, ma durante la gravidanza la madre seguiva la terapia in modo discontinuo. Alla nascita, il neonato presentava segni clinici, radiologici ed ematochimici di iperfunzione delle ghiandole paratiroidi, con elevati livelli di PTH (270 mlEq/ml) con calcemia normale e basse concentrazioni di 25-OH-D. La sola somministrazione di Vit.D ad alte dosi, ha permesso entro 4 mesi dalla nascita la completa normalizzazione dei valori del PTH. Questa terapia rappresenta infatti il trattamento di scelta di questo particolare tipo di iperparatiroidismo neonatale.

Nel caso invece si tratti di forme di iperparatiroidismo a carattere familiare, occorre distinguere le due forme, una a trasmissione autosomica dominante ed una autosomica recessiva. Nel primo gruppo uno o più raramente entrambi i genitori sono affetti da ipercalcemia asintomatica. mentre nel secon-

do gruppo i genitori sono indenni da malattia con normali livelli sierici calcemici.Sulla base dell'escrezione urinaria di calcio è possibile differenziare un'ulteriore affezione a trasmissione autosomica dominante ad alta penetranza,intorno al 100%, denominata " Sindrome ipercalcemica ipocalciurica familiare benigna". Il quadro clinico e biochimico di questa sindrome varia di gravità in rapporto allo stato eterozigote o omozigote, manifestandosi rispettivamente con un quadro di iperparatiroidismo moderato o di iperparatiroidismo neonatale severo. Per tale motivo, sono riportati in letteratura sia casi di neonati sottoposti a terapia chirurgica d'emergenza per la severa espressione della sindrome sia casi di neonati sottoposti solamente a terapia medica per la minore gravità e autolimitazione della malattia. Nelle forme severe sia l' ipercalcemia che la sintomatologia conseguente sono generalmente mitigate, ma non completamente risolte, dall'intervento chirurgico.

TERAPIA

L'iperparatiroidismo neonatale , rappresenta spesso una vera emergenza chirurgica. Ritardi nell'esecuzione della paratiroidectomia portano inevitabilmente ad un insuccesso terapeutico a causa degli elevati livelli di calcemia e dell'instaurarsi di irreversibili complicanze polmonari, cardiache e renali. Al contrario alcuni casi di media gravità ed alcune forme di iperparatiroidismo familiare benigno con ipocalciuria, non hanno richiesto nessuna terapia chirurgica a causa del decorso naturale più favorevole.

La *paritiroidectomia subtotale* con piccolo residuo di tessuto paratiroideo ben vascolarizzato, rappresenta la tecnica chirurgica inizialmente più utilizzata nel trattamento dell'IPN. Essa era però frequentemente accompagnata da recidive che richiedevano altre esplorazioni chirurgiche cervicali.

La *paratiroidectomia totale* rappresenta la terapia elettiva dell'iperparatiroidismo neonatale severo. Questa tecnica ha il vantaggio si indurre la completa guarigione del paziente, ma lo svantaggio di richiedere un mantenimento costante dei livelli sierici calcemici mediante la somministrazione supplementare per tutta la vita di calcio e di vitamina D.

La *paratiroidectomia totale con autotrapianto* è stata eseguita da molti AA. con buoni risultati ed è considerata la tecnica di scelta nel trattamento dell'iperparatiroidismo neonatale. Dopo poche settimane o mesi dall'intervento compare una lieve ipercalcemia senza aumento dei valori del PTH che non richiede nessun reintervento di rimozione dell'autoinnesto. Quest'ultimo dato è espressione del buon funzionamento dell'autotrapianto del frammento di paratiroide localizzato nei muscoli scheletrici dell'avambraccio. Con questa tecnica si riduce la possibilità di evoluzione in ipoparatiroidismo permanente e si rende estremamente facile l'asportazione chirurgica nell'eventualità di una iperfunzione.

IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE

L'IPT è raro nei pazienti sotto i 16 anni. L'età media della diagnosi di questa malattia è infatti intorno al quinto - sesto decennio di vita. Su una serie di 53 casi di iperparatiroidismo primitivo osservati al Michigan Medical Center, di età compresa tra 0 e 30 anni solamente 8 casi risultavano sotto i 14 anni.

L'IPT del bambino e dell' adolescente differisce notevolmente da quello del neonato, per una minore severità dei sintomi, per minore gravità delle lesioni ossee, per una scarsa patogenesi a trasmissione ereditaria e per la rara necessità di un urgente trattamento chirurgico.

Anche le caratteristiche istopatologiche sono diverse nelle due forme, infatti la totalità dei casi di IPT neonatale è dovuta ad una iperplasia, mentre la maggior parte dei casi durante l'età adolescenziale è causata da

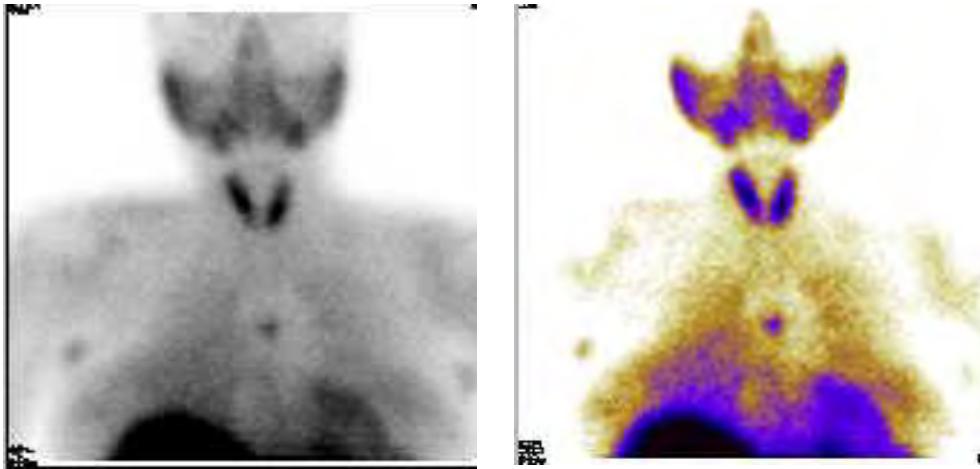



Figure 1 a e b,20*. Immagine planare effettuata dopo 10 minuti dalla somministrazione e.v. di 740 MBq di ^{99m}Tc-Sestamibi: presenza di una zona di intenso iperaccumulo in sede mediastinica riferibile a V^{a} paratiroide ectopica iperfunzionante in giovane ragazza.*

adenomi. Pertanto l'IPT del neonato e quello del bambino devono essere considerate due entità cliniche distinte[7-10].

CLINICA

Le manifestazioni cliniche dell'IPT nel bambino sono spesso non specifiche, tuttavia se i sintomi sono presenti possono determinare alcune sindromi la cui gravità è proporzionale ai livelli di calcemia:

-*Sindrome gastrointestinale*, caratterizzata da dolori addominali, costipazione, nausea e vomito. Una crisi ipercalcemica può anche complicarsi con una pancreatite acuta.

-*Sindrome neurologica* caratterizzata da ansia, depressione, stato confusionale, allucinazioni.

-*Sindrome neuromuscolare*, probabilmente su base neuropatica, caratterizzata da intensa debolezza muscolare, contrazioni della lingua, fascicolazioni muscolari, parestesie alle estremità ed atrofia marcata delle miofibre tipo 2 a contrazione rapida.

-*Sindrome scheletrica*, simile a quelle degli adulti che varia da una osteopenia diffusa a lesioni cistiche multiple. Le immagini radiologiche possono evidenziare un riassorbimento sottoperiosteo delle falangi e della porzione laterale della clavicola, lesioni litiche del cranio a "sale e pepe", cisti osse della mandibola o delle ossa lunghe degli arti superiori e inferiori, perdita della lamina dura della superficie dentaria e fratture patologiche. Associate all'osteopenia possono essere presenti alterazioni a carico delle articolazioni come la condrocalcinosi, erosioni iuxtaarticolari, fratture subcondrali, sinuviti e calcificazioni periarticolari. Per la precocità della diagnosi oggi è di raro riscontro la classica alterazione ossea dell'IPT rappresentata dai "tumori bruni" o "osteite fibrosa cistica" descritta da Von Recklinghausen. Numerosi studi hanno evidenziato che la riduzione della densità ossea non sarebbe progressiva e sarebbe in buona parte reversibile dopo una eventuale guarigione dell'iperparatiroidismo.

-*Sindrome urologica*, legata all'elevato carico di calcio filtrato, è per lo più rappresentata da nefrolitiasi, nefrocalcinosi, fino all'insufficienza renale. Oltre all'ipercalciuria, altri fattori possono contribuire alla formazione dei calcoli, come la presenza di acidosi tubulare, l'iperiricuria, la modificazione del ph urinario e la modificazione dei vari inibitori e/o promotori della cristallizzazione. I calcoli urinari, si

formano ed aumentano di volume in tempi lunghi, per cui è infrequente osservare, specialmente nel bambino, la presenza di calcoli voluminosi. Frequenti sono i calcoli di piccole dimensioni , generalmente multipli, spesso bilaterali e per lo più di fosfato di calcio. La persistenza dell' ipercalcemia determina insufficienza renale causata dall'instaurarsi di lesioni tubulointerstiziali irreversibili caratterizzate dall'ispessimento della membrana basale, dalla fibrosi fino all'atrofia tubulare.

DIAGNOSI

L'iperparatiroidismo nel bambino, può presentarsi sotto due forme cliniche: una forma sporadica che corrisponde istologicamente ad un adenoma, ed una forma familiare caratterizzata istologicamente da iperplasia della paratiroidi (figure 1 a e b). L'adenoma sporadico è la causa più frequente di iperparatiroidismo nel bambino.

Le MEN (*multiple endocrine neoplasia*) rappresentano una serie di affezioni caratterizzate da iperfunzione di due o più organi endocrini. Steiner [cit. in 11] ha distinto pazienti con malattie endocrine che interessano le paratiroidi, il pancreas e l'ipofisi in MEN tipo I e pazienti che presentano carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma e iperparatiroidismo in MEN Tipo II. Chong ha suddiviso ulteriormente Ie MEN Tipo II in due classi: in MEN Tipo II A, quelle con iperparatiroidismo e MEN Tipo II B quelle con neurinomi multipli.

Nella MEN Tipo I l'iperparatiroidismo è presente nella quasi totalità dei casi (90-97%) e precede le altre manifestazioni della sindrome che interessano prevalentemente l'ipofisi (15-50% dei casi) ed il pancreas (30-80% dei casi). Raramente si osservano in questa malattia familiare autosomica dominante i carcinomi follicolari della tiroide, gli adenomi corticali del surrene, i tumori carcinoidi bronchiali o intestinali ed i lipomi viscerali o sottocutanei [6].

La MEN tipo I raramente si manifesta clinicamente prima dei 10 anni e la sua massima espressione e tra i 20 ed i 40 anni. La sintomatologia dell'iperparatiroidismo nella MEN Tipo I è simile a quella dell'iperparatiroidismo primitivo sporadico.

L'iperparatiroidismo nella MEN Tipo II A è poco severo; solamente il 20% dei pazienti al momento dell'intervento sono ipercalcemici, mentre sono assenti alterazioni delle paratiroidi nella sindrome MEN 2 B

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DI IPERCALCEMIA

Nella diagnosi differenziale delle ipercalcemie, oltre all'iperparatiroidismo primario, che rappresenta la causa piu comune, dobbiamo elencare molte altre condizioni che includono: neoplasie maligne, cause iatrogene, alcuni disordini endocrini non paratiroidei, l'ipercalcemia familiare benigna con ipocalciuria, la liponecrosi sottocutanea, l' ipercalcemia idiopatica dell' infanzia o Sindrome di William. Nella ipercalcemia di origine non paratiroidea la funzione delle paratiroidi è generalmente soppressa e pertanto i valori del PTH sono nei limiti. I sintomi dominanti dell'ipercalcemia , in questi casi, sono a carico del sistema nervoso centrale e dell' apparato gastroenterico mentre le alterazioni scheletriche tipiche dell'iperparatiroidismo sono generalmente assenti. Le manifestazioni c1iniche sono sicuramente di notevole ausilio nella diagnosi differenziale delle ipercalcemie.

NEOPLASIE MALIGNE

Un' ipercalcemia è stata osservata nelle neoplasie epatiche, nei tumori del polmone,nelle metastasi ossee,nel carcinoma renale, nel feocromocitoma, nel fibrosarcoma e nella leucemia. In questo caso può essere correlata alla presenza di tessuto ectopico paratiroideo, alla secrezione tumorale di ormone paratiroideo simile, alle prostaglandine (PGE2) con attività osteoclastica o a fattori osteoclastici simili.

CAUSE IATROGENE

L'uso indiscriminato di Vitamina D o di vitamina A determina un aumento della calcemia; i diuretici tiazidici potenziano gli effetti del PTH aumentando i livelli di calcio nel sangue (frequente negli adulti); un' altra causa rara di ipercalcemia e la *"milk alkali syndrome"* quando un soggetto assume una grossa quantità di latte e contemporaneamente una terapia di alcali per patologia peptica si ha innalzamento dei livelli ca1cemici dopo alcune settimane dall'inizio della terapia.

ALTRE MALATTIE ENDOCRINE

Nella tireotossicosi, a causa dell' aumento del riassorbimento osseo per l'ipertiroidismo, è presente un aumento della concentrazione sierica del calcio; questo dato si verifica anche nelle condizioni di riduzione della secrezione di corticosteroidi come nella malattia di Addison.

LIPONECROSI SOTTOCUTANEA

Un innalzamento dei livelli calcemici può verificarsi nel neonato dopo alcune settimane dal parto, come conseguenza di un'estesa liponecrosi post traumatica durante l'attraversamento del canale vaginale. Da queste aree di liponecrosi infatti si verifica una graduale mobilizzazione extracellulare di calcio. Dopo la risoluzione della liponecrosi livelli calcemici ritornano nella norma. Elevati livelli calcemici possono verificarsi eccezionalmente in adolescenti prevalentemente nei maschi dopo 4-5 settimane di immobilizzazione prolungata per fratture o ustioni. In queste rare situazioni i valori sierici del PTH sono nella norma.

IPERCALCEMIA IPOCALCIURICA BENIGNA FAMILIARE

In questa forma non è mai stato identificato nessun difetto metabolico. Essa potrebbe essere in relazione ad una trasmissione autosomica dominante. I membri affetti presentano valori modestamente elevati di calcemia con bassa escrezione urinaria di ca1cio e normale dosaggio di PTH.

IPERCALCEMIA IDIOPATICA INFANTILE (III)

Questa affezione pub essere isolata oppure associata con la Sindrome di Williams (facies elfica, ritardo mentale e stenosi aortica sopravalvolare). L'ipercalcemia può manifestarsi durante il periodo neonatale ancora prima della formulazione diagnostica della Sindrome di Williams.

TERAPIA MEDICA DELLA IPERCALCEMIA

La *terapia chirurgica* costituisce il trattamento di scelta dell'IPT primitivo. La *terapia medica* viene riservata al trattamento acuto dell' ipercalcemia per prevenire le possibili complicanze a carico del sistema nervoso centrale e renale.

*L'*idratazione rappresenta il principale provvedimento terapeutico. La somministrazione di soluzione salina isotonica (200-250 *mUKg* al giorno) determina una espansione delIa volemia con aumento delIa clearance renale del ca1cio, per incremento delIa filtrazione glomerulare.I diuretici (Furosamide I mg/Kg ogni 6 ore) vengono associati all'idratazione per favorire le perdite urinarie di ca1cio. I *cortisonici* (Idrocortisone I mglkg ogni 6 ore) determinano dopo alcuni giorni un decremento del ca1cio sierico attraverso una riduzione dell'assorbimento intestinale di ca1cio.La calcitonina (10 Unita per Kg) determina una diminuzione del riassorbimento osseo del calcio ed aumenta la clearance renale. La mitramicina (25 mg/Kg intravenoso per 4 ore) è un inibitore della sintesi di RNA negli osteoclasti ed è pertanto particolarmente efficace in tutte le condizioni di ipercalcemia sostenute dall' attivazione osteoclastica come nell'IPT. L'effetto normocalcemico non è rapi-

do ma la sua durata è di giorni o settimane. L'uso di questo farmaco è limitato a causa dei frequenti e gravi effetti collaterali come la nefrotossicità e la trombocitopenia. L'uso dei fosfati non è raccomandato nell' ipercalcemia da IPT. Questi farmaci infatti agiscono riducendo la ca1cemia legandosi al calcio con conseguente precipitazione di prodotti calcio-fosforo a livello dell'osso o dei tessuti molli.I disfosfonati sono risultati in grado di ridurre significativamente i gravi stati ipercalcemici in corso di IPT a causa della loro elevata efficacia nell' inibire il riassorbimento del calcio dalle ossa. Essi sono stati utilizzati con successo nella preparazione all'intervento chirurgico dell'IPT specialmente in presenza di un evidente coinvolgimento osseo. L' attenuazione del turnover osseo in fase prechirurgica da parte dei disfosfonati riduce l'incidenza della ipocalcemia postoperatoria"hungry bone sindrome".

TERAPIA CHIRURGICA DELL'IPP

I test diagnostici comunemente utilizzati per la localizzazione preoperatoria delle paratiroidi patologiche sono rappresentati dalla ecografia,dalla diagnostica medico-nucleare (vedi capitolo) dalla TC e dalla RM. L'utilizzazione di queste tecniche multiple ha permesso la localizzazione di ghiandole patologiche nella quasi totalità dei casi. I progressi compiuti in campo diagnostico,in particolare la determinazione del ca1cio ionizzato nel plasma ed il dosaggio immunoradioterapico del paratormone e dell' AMP ciclico urinario, rendono possibile una diagnosi più sicura di iperparatiroidismo primario. Essi permettono inoltre di eseguire diagnosi sempre più precoci di IPP in pazienti ancora asintomatici e con lieve rialzo ca1cemico.

Il trattamento chirurgico precoce dell'IPP ridurrebbe secondo alcuni AA, specialmente nei giovani pazienti, il rischio di morte per malattie cardiovascolari. Altri AA, invece, sembrano discordare da questa indicazione terapeuti consigliando solamente un attento follow-up medico.Il dosaggio del paratormone intatto e attualmente usato anche per monitorizzare intraopera-toriamente l' efficacia della terapia chirurgica .

La velocità di riduzione del valore ematico dell'IPP dopo la rimozione del tessuto paratiroideo patologico è rapida,con stabilizzazione dopo 24 ore.

La persistenza di valori elevati di PTH deve indurre il sospetto di persistenza di malattia. La risoluzione chirurgica della malattia può essere valutata intraoperatoriamente anche mediante la misurazione dei livelli di PTH. Difficili ed ingannevoli risultano le localizzazioni nei casi di iperplasia delle paratiroidi o di ghiandole di piccole dimensioni, specialmente se sono situate in regione cervicale profonda o nel mediastino; anche i noduli tiroidei interferiscono con le procedure di sottrazione di immagine.

L' esplorazione chirurgica cervicale, senza una diagnostica strumentale preoperatoria di sede, permette di localizzare con successo paratiroidi patologiche nel 90-95% dei casi. Anche se alcuni AA eseguono di principio una esplorazione cervicale selettiva monolaterale in caso di iperpara-tiroidismo primario, altri AA criticano questa strategia a favore dell' esplorazione chirurgica cervicale bilaterale con identificazione di tutte e quattro le paratiroidi, al fine di escludere una probabile malattia multighiandolare come i doppi adenomi o l'iperplasia delle paratiroidi.

CARCINOMA DELLE PARATIROIDI

Il carcinoma delle paratiroidi è la causa meno frequente di iperparatiroidismo primario (0,5-5%) e, per quanto riguarda le forme familiari, non sembra rientrare nelle sindromi poliendocrine classiche (MEN1 e MEN2).

L'età in cui si presenta è variabile pur prevalendo attorno al 4° - 5° decennio e comunque solo il 4% dei soggetti affetti ha meno di 20 anni. Pochissimi casi sono riportati in età pediatrica , e nessuno nei quadri di iperparatiroidismo neonatale.

Leggermente prevalente sembra essere il sesso maschile.

Nei bambini, come negli adulti, il riconoscimento pre- o intraoperatorio del carcinoma paratiroideo è difficile, ma l'indice di sospetto deve restare alto in quanto la migliore occasione di cura definitiva è l'intervento chirurgico iniziale, purchè sia adeguato[11].

CLINICA

I bambini affetti da carcinoma delle paratiroidi presentano un quadro simile agli adulti, più grave rispetto alle manifestazioni associate alle patologie benigne. Si osservano sintomi generali rilevanti accompagnati da complicanze renali e scheletriche clinicamente evidenti. Localmente il c. p. si manifesta come una massa solida, profonda, palpabile; può dare disfonia da paralisi del nervo ricorrenziale che, se non altrimenti spiegabile, è suggestiva di carcinoma. I pazienti presentano astenia, lievi disturbi psichici fino a psicosi conclamate, rallentamento dell'alvo e segni di disidratazione. L'interessamento scheletrico si rende clinicamente evidente con dolori ossei(46%) fino a fratture patologiche(12%). A livello renale può essere presente nefrocalcinosi (19%), nefrolitiasi (55%), insufficienza renale o poliuria con polidipsia (10%). Dagli esami di laboratorio risulta un aumento della calcemia (oltre 14 mg/dl) e della paratormonemia con valori medi attorno 600pg/ml.

DIAGNOSI

Il sospetto clinico viene confermato dai dati di laboratorio che evidenzieranno ipercalcemia con ipofosforemia, alti livelli di paratormone intatto ed eventualmentee l'innalzamento di altri markers di lesione degli organi bersaglio(rene, ossa, etc.)

Un indagine strumentale valida risulta essere l'*ecografia* con sonde ad alta frequenza(10MHz) eventualmente associata a indagini *color-doppler* e ad *agobiopsia guidata con aghi sottili* (FNAC). Nel preoperatorio l'ecografia può indurre il sospetto di lesione infiltrante e chiarire i rapporti con le strutture circostanti permettendo una pianificazione ottimale dell'intervento. Può inoltre evidenziare linfonodi sospetti sfuggiti alla palpazione. L'FNAC è un esame da usare con prudenza a causa della possibile diffusione del carcinoma lungo il tragitto dell'ago, inoltre, l'esame citologico è da alcuni considerato non attendibile per fare diagnosi di malignità. Può eventualmente aiutare in caso di carcinoma partiroideo associato a gozzo multinodulare tramite il dosaggio del PTH intatto nel liquido di lavaggio dell'ago[12].

Altro presidio diagnostico è la *scintigrafia*, che è in grado di evidenziare masse in zone non tecnicamente raggiungibili dall'ecografia, come ad esempio la regione mediastinica, di mettere in evidenza metastasi a distanza e di confermare la natura funzionale di una massa rilevata con altre indagini.

TC e RM possono aiutare nella diagnosi di estensione in caso di sospetto di carcinoma.

La valutazione strumentale dell'interessamento osseo prevede l'uso di *Rx scheletro* che evidenzia riassorbimento subperiostale, soprattutto a livello delle falangi delle mani e rarefazione focale delle ossa piatte; o, nei casi più gravi, segni di fratture patologiche, deformità scheletriche, tumori bruni delle ossa.

La diagnosi preoperatoria di carcinoma paratiroideo risulta comunque difficile e per questa è essenziale il sospetto[13-16].

I casi in cui si fa diagnosi sono in genere 4:

1) soggetto con grave quadro clinico e bioumorale, specialmente in presenza di massa cervicale o disfonia.

2) reperto intraoperatorio di una ghiandola dura, grigiastra, aderente alle strutture circostanti o di linfonodi sospetti.

3) diagnosi di malignità all'esame istologico definitivo.

4) soggetto con persistenza o ripresa di malattia, dovute a recidiva locale o metastasi a distanza.

TERAPIA

La cura definitiva si ottiene con l'intervento chirurgico, a condizione che sia *radicale.* La strategia operatoria ottimale è spesso decisa sulla base dei reperti intraoperatori. Il carcinoma si presenta come una massa grigio-biancastra, di aspetto nodulare lobulato, di dimensioni da 1 a 6 cm, aderente al parenchima tiroideo, sia per l'infiltrazione neoplastica, che per la reazione fibrosa peritumorale. Diversamente dall' adenoma è difficile trovare un piano di clivaggio con la tiroide ed è quindi necessario asportare in blocco tutte le strutture apparentemente infiltrate anche per permettere la distinzione istopatologica tra carcinoma e adenoma. Ciò che orienta verso una diagnosi di malignità sono l'alto numero di mitosi,l'invasione capsulare e vascolare, ma la certezza diagnostica si ha solo con la dimostrazione di infiltrazione del parenchima tiroideo, delle tuniche muscolari esofagee, dei muscoli pretiroidei e delle altre strutture circostanti o con l'evidenza di metastasi linfonodali o a distanza.

L'intervento di scelta è quindi l'*asportazione in blocco della massa paratiroidea con il lobo tiroideo omolaterale, l'istmo,il tessuto cellulare lasso contenente i linfonodi ricorrenziali e pretracheali omolaterali*.

La linfoadenectomia laterocervicale si farà solo in caso di linfonodi macroscopicamente evidenti. In caso di diagnosi di malignità ritardata di alcuni giorni, con calcemia persistentemente elevata, è opportuno reintervenire al più presto per asportare i tessuti contigui al letto operatorio, altrimenti risulta necessario uno stretto follow-up, che dev'essere rigoroso e a vita. Gli elementi minimi sono la visita periodica con dosaggio della calcemia e del paratormone intatto.

Al primo accenno di ripresa di malattia si cerca di individuarne la sede, anche eventualmente con cateterismo venoso con prelievi selettivi per il dosaggio del paratormone. Le recidive locali, che compaiono in un intervallo di tempo tra i 2 e i 10 anni, hanno un'incidenza attorno al 30-60%, mentre le metastasi a distanza si hanno10-20% dei casi.

I risultati dei *reinterventi* sono raramente curativi, ma vista la lenta evoluzione di questo tumore consentono comunque di avere una buona palliazione, facendo così assumere un ruolo secondario a presidi terapeutici come radioterapia, chemioterapia e estrogeni.

L'obiettivo di un trattamento delle recidive è quello di evitare le crisi ipercalcemiche a cui si associano frequentemente complicanze metaboliche, minaccia grave per la sopravvivenza del paziente. In tal senso si usano diuretici dell'ansa, che inducono iperidratazione con diuresi forzata e cicli di trattamento con difosfonati, calcitonina, mitramicina o gallio nitrato.

Bibliografia

1. Pidasheva S, Canaff L, Simonds WF, Marx SJ, Hendy GN. Impaired cotranslational processing of the calcium-sensing receptor due to signal peptide missense mutations in familial hypocalciuric hypercalcemia.Hum Mol Genet. 2

2.Younes NA, Shafagoj Y, Khatib F, Ababneh M. Laboratory screening for hyperparathyroidism. Clin Chim Acta. 2005 Mar;353(1-2):1-12. Review. 005 Jun 15;14(12):1679-90.2005 May 6.

3.Weber KJ, Misra S, Lee JK, Wilhelm SW, DeCresce R, Prinz RA. Intraoperative PTH monitoring in parathyroid hyperplasia requires stricter criteria for success.Surgery. 2004 Dec;136(6):1154-9.

4.Carling T, Udelsman R.Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. J Intern Med. 2005 Jan;257(1):27-37. Review

5. Waller S, Kurzawinski T, Spitz L, Thakker R, Cranston T, Pearce S, Cheetham T, van't Hoff WG.Neonatal severe hyperparathyroidism: genotype/ phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy.Eur JPediatr. 2004 Oct;163(10):589-94.

6. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L, Moir C, Ishitani M, Rodeberg D.Primary hyperparathyroidism in pediatric patients.Pediatrics. 2005Apr;115(4):974-80.

7. Backlund LM, Grander D, Brandt L, Hall P, Ekbom A.Parathyroid adenoma and primary CNS tumors.Int J Cancer. 2005 Mar 1;113(6):866-9.

8. Cupisti K, Raffel A, Dotzenrath C, Krausch M, Roher HD, Schulte KM. Primary hyperparathyroidism in the young age group:

particularities of diagnostic and therapeutic schemes.World J Surg. 2004 Nov;28(11):1153-6

9. Pellitteri PK.Directed parathyroid exploration: evolution and evaluation of this approach in a single-institution review of 346 patients.Laryngoscope. 2003 Nov;113(11):1857-69.

10.C. Spinelli Iperparatiroidismo in "Endocrinopatie pediatriche di interesse chirurgico" Eds. Piccin Padova: 187-201, 2000

11.C. Spinelli. Carcinoma delle paratiroidi in " Endocrinopatie pedia triche di interesse chirurgico" Eds. Piccin Padova: 203- 207, 2000

12. Spinelli C, Miccoli P. Cutaneous spreading of parathyroid carcinoma after fine needle aspiration cytology. J Endocr. Invest 23: 255-7, 2000

13. Iacobone M, Lumachi F, Favia G.Up-to-date on parathyroid carcinoma: analysis of an experience of 19 cases.J Surg Oncol. 2004 Dec 15;88(4):223-8

14. Hamill J, Maoate K, Beasley SW, Corbett R, Evans J.Familial parathyroid carcinoma in a child.J Paediatr Child Health. 2002 Jun;38(3):314-7. Review

15. Koea JB, Shaw JH.Parathyroid cancer: biology and management.Surg Oncol. 1999 Nov;8(3):155-65. Review.

16. Meier DE, Snyder WH 3rd, Dickson BA, Margraf LR, Guzzetta PC Jr.Parathyroid carcinoma in a child.J Pediatr Surg. 1999 Apr;34(4):606-8. Review.

Capitolo 21

Lipoblastoma e lipoblastomatosi

C. Spinelli, S. Costanzo, E. Severi, G.B. Parigi

Il lipoblastoma è un raro tumore benigno mesenchimale ad origine dal tessuto adiposo bianco embrionale-fetale.

I termini "lipoblastoma" e "lipoblastomatosi" definiscono, rispettivamente, la forma circoscritta e quella diffusa della medesima neoplasia[1].

Il lipoblastoma viene classificato tra le neoplasie del tessuto adiposo, che complessivamente hanno un'incidenza di 1 caso su 1000 bambini all'anno.

Insorge nel 90% dei cai entro i 3 anni e nel 40% entro il primo anno di età[2] e la prevalenza è maggiore nei maschi che nelle femmine con un rapporto di 3:1 [3,4].

PATOGENESI

L'insorgenza del lipoblastoma è dovuta ad una anomalia nello sviluppo del tessuto adiposo, a causa della quale i lipoblasti continuano a proliferare anche nella vita post-natale[5].

Il termine lipoblastoma è usato per la prima volta da Jaffe nel 1926, per descrivere un tumore delle cellule adipose immature[6]. Chung ed Enzinger, prendendo in considerazione una casistica di 35 pazienti[7], furono i primi a distinguere le due modalità di presentazione di questa neoplasia: la forma superficiale, ben circoscritta, capsulata e localizzata viene definita *lipoblastoma* e si verifica nella maggioranza dei casi (66%), mentre con il termine *lipoblastomatosi* intendiamo una formazione più profonda, a margini irregolari, non capsulata e con la tendenza ad estendersi ai tessuti circostanti.

Al taglio il tessuto è piu pallido di quello del comune lipoma, ed ha aspetti mixoidi e gelatinosi.

L'esame istologico evidenzia una struttura caratterizzata da tessuto adiposo organizzato in lobuli separati da setti fibrosi, contenente adipociti differenziati, cellule mesenchimali primitive (lipoblasti mono- o multivacuolati), abbondante matrice mixoide composta soprattutto da mucopolisaccaridi e una rete capillare plessiforme[9]. Gli adipociti più maturi sono concentrati nella porzione centrale del lobulo, circondati da cellule adipose immature e dagli altri tipi cellulari[10].

Di recente, è stato identificato un marker cromosomico per il lipoblastoma, descritto per la prima volta da Dal Cin et al nel 1994[11]. Esso consiste in un riarrangiamento della regione 8q11-13, che coinvolge l'oncogene PLAG1

(*pleomorphic adenoma gene* 1 [12]), di cui era già nota l'azione tumorigenica a livello dell'epitelio delle ghiandole salivari[9].

Il riarrangiamento porta alla sostituzione del promotore di *PLAG*1 con promotori di altri geni, in particolare quello dell'acido ialuronico sintasi 2 (*HAS*2), che si trova sulla banda 8q24.1, o quello del collagene 1 alfa 2 (*COLIA*2), sulla banda 7q22, determinando in questo modo un'up-regulation dell'espressione di *PLAG*1 [9,12]. Nei casi in cui non c'è riarrangiamento, l'aumentata produzione del prodotto di *PLAG*1 può essere dovuta ad un fenomeno di polisomia del cromosoma 8[8].

L'attività tumorigena di *PLAG*1 è stata recentemente connessa alla sua funzione di attivatore trascrizionale del gene *IGF*2, il cui prodotto stimolerebbe la proliferazione delle cellule adipose progenitrici [9].

Figura 1.21. *Lipoblastoma in sede cervicale. N.A.D. 2 anni: Presentava una tumefazione indolente di forma nodulare a superficie liscia di 4,2 x 5,3 cm in sede retro SCM a dx non in continuità con il ventre muscolare. L'esame ecografico metteva in evidenza una formazione unica a maggior asse obliquo con ecostruttua disomogenea di 38 x 16 mm. Esame macroscopico: al taglio appariva di aspetto adiposo. L'esame istologico propendeva per lipoblastomatosi (forma diffusa). I margini dell'exeresi apparentemente liberi da infiltrazione neoplastica.*

CLINICA

Le sedi più comuni di insorgenza sono, in ordine di frequenza, le estremità superiori e inferiori (60-70%[2,7]),il tronco, la regione testa - collo, il mediastino, il retroperitoneo e, molto raramente, anche la pleura e il parenchima polmonare.

Il lipoblastoma si presenta solitamente come una massa o un nodulo non dolente a lenta crescita. Le forme circoscritte hanno margini netti e definiti alla palpazione e di solito sono localizzate nei tessuti molli superficiali, mentre quelle diffuse piu frequentemente mostrano aspetti infiltrativi e margini indefiniti[7].

Quando i sintomi sono presenti, essi sono dovuti alle dimensioni e alla localizzazione della massa, che può determinare compressione delle strutture adiacenti o causare ostacolo ai movimenti [10].

La localizzazione a livello della testa e del collo puo determinare ostruzione delle vie aeree con conseguente insufficienza respiratoria[10].

Gli esami di laboratorio risultano di solito inalterati, e le metodiche di imaging, sebbene consentano di definire i contorni della massa ed i rapporti con le strutture circostanti, spesso non sono dirimenti per la diagnosi e non consentono da sole di differenziare il lipoblastoma dal lipoma e dal liposarcoma. All'ecografia possiamo osservare un'ecostruttura disomogenea; la TC non permette di distinguere le forme benigne da quelle maligne, per la cui diagnosi differenziale si utilizza in genere, nell'adulto, la RM. Nel bambino con lipoblastoma, tuttavia, i casi di impegno di questa metodica sono ancora limitati [2].

E' importante ricordare che l'esame genetico può essere d'aiuto, nei casi che all'esame istologico risultano borderline o difficili da descrivere nella diagnosi differenziale tra lipoblastoma infiltrante e liposarcoma, nel quale è presente un'altra traslocazione caratteristica t (12;16)[5,10].

TERAPIA E PROGNOSI

La prognosi del lipoblastoma è ottima, ma il trattamento di scelta deve essere quello chi-

rurgico [2]. L'intervento consiste in una escissione completa ma conservativa del tumore. Tuttavia, non sempre è possibile l'asportazione radicale, per la sede di insorgenza e per l'eventuale coinvolgimento di strutture vitali. In queste situazioni può essere indicata una resezione parziale della massa, allo scopo di eliminare l'ostacolo compressivo (*debulking*)[10,14]. La localizzazione a livello della regione testa collo è quella che presenta maggiori difficoltà dal punto di vista chirurgico, e la frequente vicinanza di strutture vascolari o nervose importanti incoraggia una strategia di attesa (*wait and see*): sono riportati in letteratura, infatti, casi di regressione spontanea della massa [10].

FOLLOW-UP

Il follow up indicato in letteratura per questo tipo di neoplasie e di almeno due anni[15] , periodo in cui sono state descritte recidive locali con tassi che variano dal 9 al 22%e riguardano,nella maggior parte dei casi le forme diffuse [4,7].

Bibliografia

1. Hicks J, Dilley A, Patel D, Barrish J, Zhu SH, Brandt M. Lipoblastoma and lipoblastomathosis in infancy and childhood: histopatologic, ultrastructural, and cytogenetic features. Ultrastruct Pathol 2001 jul-aug; 25(4):321-33

2. Gulhan SS, Adams PY, Sarica EA, Turut H, Agackiran Y. Chest wall lipoblastoma in a seven-month-old girl: a case report. J Pediatr Surg. 2004 Sep; 39 (9):1414-17

3. Arda IS, Senocak ME. Lipoblastomatosis in a newborn: case report. Pediatr Syrg Int. 1997;12(1):71-2

4. Jung SM, Chang Py, Luo CC, Huang CS, Lai JY, Hsueh C. Lipoblastoma/lipoblastomatosis: a clinicopathologic study of 16 cases in Taiwan. Pediatr Surg Int 2005 Oct;21 (10): 809-12 Epub 2005 Oct 21.

5. Farrugia MK, Fearne C. Benign lipoblastoma arising in the neck. Pediatr Surg Int Mar; 13 (2-3): 213-4

6. Jaffe RH. Recurrent lipomatous tumourg of the groin: liposarcoma and lipoma pseudomyxomatodes. AMA Arch Pathol 1926; 1: 381-87

7. Chung EB, Enzinger FM. Benign lipoblastomatosis. An analysis of 35 cases. Cancer 1973 Aug; 32(2): 482-92

8. Gisselsson D;Hibbard MK;Dal Cin P;Sciot R;Hsi BL;Kozakewich HP;Fletcher JA. PLAG1 alterations in lipoblastoma: involvement in varied mesenchymal cell types and evidence for alternative oncogenic mechanisms. Am J Pathol 2001 Sep;159(3):955-62.

9. Hibbard MK;Kozakewich HP;Dal Cin P;Sciot R; Tan X;Xiao S;Fletcher JA PLAG1 fusion oncogenes in lipoblastoma. Cancer Res 2000 Sep 1;60(17):4869-72.

10. Mognato 6, Cecchetto G, Carli M, Talenti E, d'Amore ES, Pederzini F,et al. Is surgical treatment of lipoblastoma always necessari? J Pediatric Surg 2000;35:1511-3

11.Dal Cin P, Sciot R, De Wever I, Van Damme B, Van Den Berghe H. New discriminative chromosal marker in adipose tissue tumors. The chromosome 8q11q13 region in lipoblastoma. Cancer Genet Cytogenet 1994 Dec; 78(2): 232-5

12. Morerio C, Rapella A, Rosanda C, Tassano E, Gambini C, Romagnoli G, Panarello C. PLAG1-HAS2 fusion in lipoblastoma with marked 8q intrachromosomal rearrangement. Cancer Genet Cytogenet 2005 Jan; 156(2): 183-4

13. Bertana S,Parigi GP, Giuntoli M, Pelagalli M, Battisti C, Bagheri R, et al. Lipoblastoma and lipoblastomatosis in children.Min pediatr 1999;51:159-66.

14. Beebe M, Smith MD.Omental lipoblastoma. J Pediatr Surg 1993;28:1626-7

15. Kok KY, Telesinghe PU. Lipoblasoma in a 14-year-old boy:report of a case.Surg Today 1996; 26(9):754-5

16. Dilley AV, Patel DL, Hicks MJ, Brandt ML.Lipoblastoma:pathophysiology and surgical menagement.J Pediatr Surg 2001jan; 36(1):229-31.

17. Harrer J, Hammon G, Wagner T, Bolkenius M.Lipoblastoma and lipoblastomatosis. A report of two cases and review of the literature.Eur J Pediatr Surg 2001 Oct;11(5):342-9.

18. Loresey Y., Chussy O, Gruyer X, Francois A, Marie JP, Dehesdin D, Andreiu-Guitrancourt J. Infiltrating lipoma of the head and neck: a report of one pediatric case. Int J. Pediatr Othorinolaryngol 47: 91-95, 1999

19. Spinelli C. Lipoblastomatosi e genetica. Atti Riunione chirurgica oncologica. Cosenza 2005

Capitolo 22

Pilomatricoma (Nodulo fibrocalcifico di Malerbe)

C. Spinelli, G. Giannotti, E. Severi

Il pilomatricoma, in passato denominato "*epitelioma calcifico e mummifico di Malerbe*", è un inusuale tumore benigno che si manifesta con l'aspetto di una papula o di un nodulo irregolari della cute del distretto cefalico, cervicale e degli arti superiori.

Non è noto il motivo dello sviluppo del pilomatricoma. Studi biochimici ed immunocitochimici hanno chiaramente dimostrato nel pilomatricoma la presenza di cheratina ad origine dal bulbo pilifero, a conferma di una derivazione dai tricociti sebbene non sia ancora del tutto chiaro se il tumore origini dalle cellule matriciali del bulbo stesso o da una cellula epiteliale pluripotente [1-3].

EPIDEMIOLOGIA

Tra i tumori del follicolo pilifero di cui fa parte (tricofollicoloma, fibrofollicoloma, tricoepitelioma) il pilomatricoma è quello di più frequente riscontro in età pediatrica. E' riportato essere il più comune tumore solido nei bambini ed adolescenti con maggiore espressione al di sotto dei dieci anni.

Presenta una lieve preferenza per il sesso femminile con un rapporto 3:1 rispetto ai bambini.

Si presenta più spesso in forma isolata, per quanto occasionalmente si possano riscontrare forme familiari ad elementi multipli, aspetto quest'ultimo, caratteristicamente associato alla distrofia miotonica, malattia autosomica dominante nella quale l'incidenza del pilomatricoma è più alta che nella popolazione generale [4-8].

CLINICA

Clinicamente, a parte le lesioni precoci che possono avere aspetto cistico, si riconosce ancor meglio al tatto che ispettivamente. Il pilomatricoma, infatti, si presenta come un nodulo incassato nel sottocute dalla consistenza dura come una piccola pietra e che, in particolare se la pelle viene stirata, dà la sensazione di sfaccettature ed angolature poligonali (cosiddetto "*segno della tenda* "), elemento quest'ultimo molto suggestivo per la diagnosi clinica.

Le sue dimensioni sono generalmente piccole e variano per lo più tra mezzo centimetro ed tre centimetri.

Questi noduli sono asintomatici anche se una parte dei bambini affetti accusa dolenza alla pressione locale.

Sono mobili sui tessuti profondi ma, essendo il piccolo tumore saldamente ancorato al derma sottostante, quando una estremità è spinta verso il basso l'altra si rialza.

La cute al di sopra della lesione può essere anche normale ma spesso può avere una sfumatura rossa causata dalla presenza di teleangectasie o da infiammazione locale, bluastra per depositi profondi di melanina o emosiderina, bianco-giallastra per accumulo di cheratina e/o per foci di calcificazione o può essere francamente iperpigmentata per accumulo di melanina.

Nelle numerose casistiche pubblicate, in più della metà dei casi la sede di comparsa interessa volto e collo, in particolare la zona preauricolare ma anche guancia e fronte. Un'altra possibile localizzazione è la palpebra superiore e il sopracciglio dove spesso il pilomatricoma viene confuso con una cisti dermoide; le altre sedi colpite sono gli arti superiori (ca. 1/3 dei casi) e in misura minore gli arti inferiori, infine il resto del corpo.

Queste lesioni vanno incontro ad una crescita progressiva nell'arco di parecchi mesi. Una volta raggiunta la calcificazione non vi è tendenza alla regressione spontanea. Solo in rari casi viene descritta una risoluzione in una forma perforante con estrusione del materiale calcificato e presenza all'esterno di squame e tappi di cheratina.

ANATOMIA PATOLOGICA

Strutturalmente il pilomatricoma è costituito da una massa cellulare multilobata, quasi sempre sede di depositi calcifici e spesso circondata da una pseudocapsula fibrosa.

Viene considerata composta di cellule della matrice pilare o cellule matricali. Tali cellule sono normalmente contenute nel bulbo pilifero da dove migrano trasformandosi nei corneociti pilari che costituiscono il fusto pilifero. L'aspetto istologico delle forme a completo sviluppo è molto caratteristico.

In periferia il nodulo è costituito da strati di cellule matricali fittamente addossate tra loro: sono cellule intensamente basofile della radice del pelo, con scarso citoplasma, nucleo grande centrale e numerose figure di mitosi.

Verso l'interno del lobulo le cellule, che prendono il nome di cellule transizionali, vanno via via perdendo il loro nucleo fino a che al centro del nodulo si repertano ammassi di cellule mummificate -*cellule fantasma o cellule ombra* - che derivano dalla cheratinizzazione delle cellule matricali. Sono cellule di forma poligonale, pallidamente eosinofile, con confini citoplasmatici e nucleari appena distinguibili.

La calcificazione delle cellule ombra è molto frequente (> 80%) e solitamente ha una sede centrale alla lesione.

Talvolta tra le cellule neoplastiche si possono riconoscere melanociti.

Nel mesenchima possono essere presenti reazioni granulomatose da corpo estraneo, stimolate dalle raccolte cheratiniche, quando queste vengono a contatto col derma.

Rara ma molto caratteristica è la possibilità di repertare focolai di ossificazione, talvolta persino completi di midollo osseo.

DIAGNOSI

La diagnosi di pilomatricoma è solitamente clinica e trova conforto soprattutto nelle peculiari caratteristiche che la lesione presenta alla palpazione: consistenza dura, talora lapidea, mobilità sui piani profondi e coerenza con la cute soprastante. Per quanto la diagnostica per immagine possa talora risultare utile, la diagnosi differenziale rispetto ad altre lesioni a sede sottocutanea è facilitata proprio dal particolare reperto palpatorio.

Le cellule ombra ed i depositi di calcio, elementi caratteristici del pilomatricoma, sono risultati facilmente evidenziabili anche all'esame citologico da aspirato con ago sottile per cui questa metodica diagnostica è considerata attendibile.

Anche l'esame ecografico, se affidato a mani esperte, si è dimostrato sufficientemente predittivo per la diagnosi con alcuni ele-

menti costanti suggestivi correlati alla struttura del nodulo.

Anche la radiografia standard può essere utile alla diagnosi qualora evidenzi la presenza di calcificazione.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La variante maligna (pilomatricocarcinoma) e composta anch 'essa da cellule matricali e cellule ombra. I criteri principali per una diagnosi di forma maligna sono: età avanzata del paziente, grande prevalenza della quota di cellule matricali sulle cellule ombra che sono molto scarse, aspetto assai irregolare della crescita neoplastica, il tumore ha confini irregolari e di solito perde la forma regolarmente tondeggiante della controparte benigna, presenza di numerose mitosi (spesso atipiche) e di atipie citocariologiche.

Occorre ricordare che la sola presenza di mitosi è un criterio insufficiente per la diagnosi di pilomatricocarcinoma: mitosi infatti non mancano anche nelle prime fasi evolutive della forma benigna[5-7].

TERAPIA

Dal momento che, una volta avvenuta la calcificazione, la regressione spontanea non è possibile l'asportazione chirurgica diventa l'unica opzione terapeutica valida per il pilomatricoma.

L'exeresi del nodulo deve essere completa ma non necessariamente estensiva nè aggressiva e va accompagnata dall'indagine istologica per conferma diagnostica.

Dopo l'asportazione le recidive sono rarissime. Nel caso contrario queste devono far pensare alla possibilità di un'evoluzione verso il pilomatricocarcinoma (tumore a basso grado di malignità con invasività locale e raramente metastatizzante) [9-10].

Bibliografia

1. Perez-Guillermo M, Garcia Solano J, Acosta Ortega J. Pilomatrixoma:a diagnostic pitfall in fine-needle aspiration biopsies. A review from a small county hospital. Ann Diagn Pathol.2005 jun;9(3):182-3.
2. Baltogiannis N, Faviou F, Cigliano B, D'Agostino S. Diagnosis of pilomatrixoma in childood. Plast Reconstr Surg.2005 May;115(6):1783
3. Chuang CC, Lin HC. Pilomatrixoma of the head and neck. J Chin Med Assoc.2004 Dec;67(12):633-6
4. Niwa T, Yoshida T, Doiuchi T, Hiruma T, Kushida K, Mitsuda A, Kameda Y, Hayashi H, Fujii K, Inoue T. Pilomatrix carcinoma of the axilla: CT and MRI features. Br J Radiol.2005 Mar; 78(927):257-60.
5. Baglioni S, Melean G, Gensini F, Santucci M, Scatizzi M, Papi L, Genuardi M. A kindred with MYH-associated polyposis and pilomatricomas Am J Med Genet A. 2005 Apr 15;134(2):212-4
6. Camina Catala I, Lapetra Bernardos C, Rueda Garcia JA, Aleixandre Marti E.Multiple pilomatrixomas associated with celiac disease. An Pediatr (Barc).2004 Apr;60(4):381-2. Spanish.
7. A, Nesland JM, Sedloev T, Danielsen H, Christova S. Pilomatrix carcinoma with lymph node metastases. J Cutan Pathol.2004 Apr; 31(4):330-5
8. Hubbard VG, Whittaker SJ. Multiple familial pilomatricomas:an unusual case. J Cutan Pathol.2004 Mar;31(3):281-3.
9. Lan MY, Lan MC, Ho CY, Li WY, Lin C Pilmatricoma of the head and neck: a retrospective review of 179 cases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.2003 Dec;129(12):1327-30.
10. Pirouzmanesh A, Reinisch JF, Gonzalez-Gomez I, Smith EM, Meara JG. Pilomatrixoma: a review of 346 cases. Plast Reconstr Surg. 2003 Dec;112(7):1784-9

Capitolo 23

Neoplasie timiche

A. Inserra, C. Spinelli

Nonostante il fatto che il mediastino sia uno spazio relativamente ristretto dal punto di vista anatomico, questo risulta la sede di uno svariato numero di neoplasie sia benigne che maligne. Tradizionalmente diviso in mediastino anteriore, medio e posteriore, esso vede particolari forme neoplastiche in ognuno dei compartimenti elencati senza che però questo diventi un elemento risolutore ai fini diagnostici , data la complessità istologica testimoniata dalle numerose e confondenti classificazioni attribuite nel tempo alle lesioni originatesi da questa zona anatomica.

La neoplasie timiche rappresentano l'1% di tutte le neoplasie con una incidenza di 1-5 casi per milione anno (compresa la popolazione adulta). In età strettamente pediatrica le neoplasie del timo assommano all'1% di tutte le forme neoplastiche con una prevalenza dei Linfomi non hodgkin ed una relativa rarità dei timomi.

L'etiologia è per larga parte sconosciuta anche se in alcuni casi sono state riscontrate apparenti relazioni dei timomi con patologie neuroendocrine come la MEN1.[1]

ASPETTI CLINICI

I pazienti asintomatici sono circa il 40% del totale e solitamente sono rappresentati dai portatori di forme benigne. I sintomi più frequentemente presenti e ovviamente relazionati alla sede ed estensione della lesione, sono il dolore toracico, la tosse, la dispnea e la disfagia. La vicinanza alle strutture cardiache e respiratorie può provocare una sintomatologia da compressione delle stesse che può arrivare, ai gradi estremi , alla comparsa della sindrome della vena cava superiore o ad un vero e proprio di stress respiratorio di grado severo . I timomi possono essere associati ad una vasta serie di patologie autoimmuni che precedono o seguono la resezione della neoplasia. La prima descrizione di associazione tra la miastenia grave e neoplasia timica risale ad un riscontro autoptico del 1901 [2,3] e da quel momento si sono moltiplicate le segnalazioni di questa relativamente frequente associazione con i timomi (tipo AB,B2,B3) mentre la ipogammaglobulinemia risulta associata più spesso alla forma A e il carcinoma timico più raramente si accompagna a disordini autoimmuni.

ASPETTI ISTOLOGICI

La letteratura è ricca di classificazioni istologiche , che di volta in volta hanno preso

in considerazione ora l'origine embriologica della lesione, ora il comportamento più o meno aggressivo ora la rassomiglianza con neoplasie similari.

La piu recente e completa disamina del problema è del 2004 [4] ed è frutto dell'esperienza della World Health Organization che divide le neoplasie timiche in :

Primitive
Timoma
Carcinoma timico
Germ Cell Tumor
Linfomi
Sarcoma mieloide
Tumori di origine mesenchimale
Tumori rari
Secondarie
Metastasi

Ognuna delle famiglie principali si sviluppa in una classificazione che a sua volta presenta delle ricadute non solo in termini di frequenza ma anche di capacita aggressiva e quindi strettamente legata alla prognosi .

FATTORI PROGNOSTICI

La prognosi è strettamente legata e condizionata dalla completezza della asportazione chirurgica e dalla istologia fine .

Nelle forme istologiche combinate, viene condizionata e determinata dalla istologia più aggressiva. La presenza di una associazione con una forma autoimmunitaria peggiora la prognosi fatta eccezione per la miastenia gravis (Tabella 1).

Nella tabella 3 sono raffrontabili la prognosi ed i dati della sopravvivenza .

DIAGNOSI

Si avvale della radiologia tradizionale con lo studio del torace in antero-posteriore e laterale per stabilire il comparto mediastinico coinvolto dal processo, a completamento delle quali trovano posto la Tomografia assiale computerizzata o la Risonanza magnetica nucleare, le cui ricostruzioni secondo i diversi piani verticali ed orizzontali , rendono ragione di una maggiore completezza della descrizione dei rapporti con le altre strutture ed organi vicini.

L'esecuzione di una biopsia osteomidollare è in grado di sgomberare il campo dalle lesioni di origine sistemica (leucemie e linfomi) che possono, nelle forme più avanzate, coinvolgere lo stesso timo (dal 12 al 34 % delle lesioni del compartimento anteriore in casistiche che raccolgono sia adulti che pz in eta' pediatrica) [4].

L'agoaspirato TAC guidato o durante toracoscopia possono essere molto utili nella

Tabella 1.23. *Patologie autoimmuni associate ai timomi*

Patologie neuromuscolari
· Miastenia grave
· Neuromiotonia, poliomiosite, dermatomiosite
· Encefalite
· Pseudo-ostruzione intestinale

Patologie Autoimmuni ematologiche
· Anemia
· Citopenie isolate
· Immunodeficienze (ipogammaglobulinemia , S. di Good)

Patologie dermatologiche
· Pemfigo
· Lichen planus
· Alopecia areata

Patologie endocrine
· Addison, Cushing, S. di Graves

Patologie renali ed epatiche
· Glomerulonefrite, epatite autoimmune

Patologie autoimmuni sistemiche
· Lupus eritematoso sistemico
· Malattia di Sjogren
· Sclerosi sistemica
· Graft-versus-host-disease

Tabella 2.23. *Schema iter diagnostico*

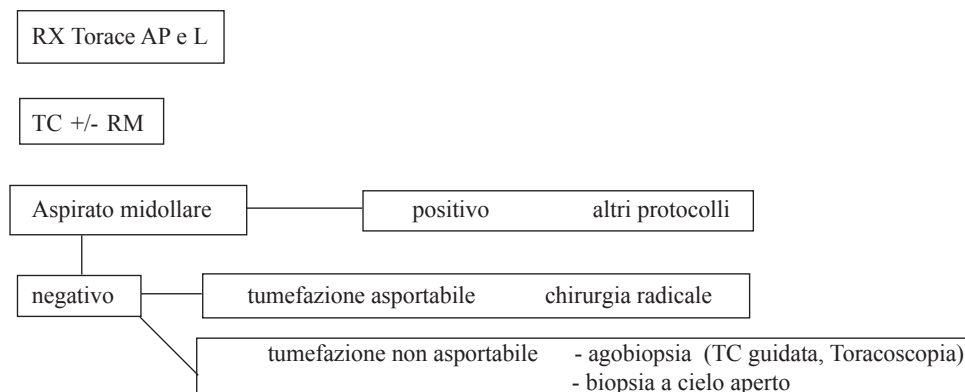



Tabella 3.23. *Prognosi/sopravvivenza in rapporto all'istologia*

Tipo istologico	Frequenza	Prognosi	Soprav.a 5 anni	Metastasi
TIMOMI				
A	4-19%	Favorevole	100%	Molto rare
AB	15-43%	Favorevole	80-100%	Molto rare
B	16-17%	Bassa malignità	>90%	-
B2	18-42%	Bassa malignità	50-100%	11%
B3	7-25%	Malign. interm.	50-70%	20%
MICRONODULARE	1-5%	-	-	-
METAPLASTICO	-	-	90%	10%
CARCINOMA TIMICO				
SQUAMOSO	10-20%	Aggressivo	Dipende da stadio e grading istol.	Frequenti
BASALIOIDE	5%	Bassa malignita'	-	30 %
MUCOEPIDERMOIDE	1 caso in bibl.	-	Vivo a 28 mesi dalla chir.	-
LINFOEPITELIOIDE	-	Aggressivo	88%	-
SARCOMATOSO	7%	Molto Aggressivo	0%	-
CLEAR CELL SARCOMA	3%	Molto Aggressivo	0%	-
PAPILLARE	5 casi in bibl.	-	-	
CARCIN. CON TRASLOC.	6 casi in bibl.	Molto aggressivo	0%	-
TUMORI MESENCHIMALI				
TIMOLIPOMA	80-100 casi in bibl.	Favorevole	100%	-
LIPOSARCOMA	-	Aggressivo	-	32%
T. FIBROBL. SOLITARIO	15%	Aggressivo	-	50%

Tabella 4.23. *Stadiazione in stadi delle neoplasie timiche*

Stadio I
Tumore completamente capsulato , in assenza di invasione capsulare microscopica

Stadio II
1. Invasione macroscopica nel tessuto grasso circostante o pleura mediastinica.
2. Invasione microscopica della capsula

Stadio III
Invasione macroscopica a livello degli organi circostanti(es. pericardio, grossi vasi, polmone)

Stadio IVa
Disseminazione pleurica o pericardica

Stadio IVb
Metastasi per via ematogena o linfatica

Tale stadiazione viene completata con il TNM :

T – Tumore primitivo
T X Tumore primitivo non valutabile
T 0 Non evidenza di neoplasia
T 1 Tumore completamente capsulato
T 2 Tumore invade il tessuto connettivo pericapsulare
T 3 Tumore che invade le strutture circostanti come il pericardio, la pleura mediastinica, la parete toracica, i grossi vasi e il polmone
T 4 Tumore con disseminazione pleurica o pericardica

N – Linfonodi Regionali
NX Impossibilita' di valutare i linfonodi regionali
N0 Assenza di metastasi linfonodali
N1 Metastasi a livello dei linfonodi del mediastino anteriore
N2 Metastasi a livello dei linfonodi mediastinici esclusi quelli del mediastino anteriore
N3 Metastasi a livello dei linfonodi scalenici e/o sopraclavicolari

M – Metastasi a distanza
MX Impossibilita' di valutare le metastasi a distanza
M0 Assenza di metastasi a distanza
M1 Metastasi a distanza

Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0,1	M0
Stadio IV	T4	Any N	M0
	Any T	N 2,3	M0
	Any T	Any N	M 1

valutazione primaria delle masse del mediastino anche anteriore , specie nelle forme inoperabili.

La tabella 2 riassume l'iter diagnostico consigliato.

STADIAZIONE

Per le forme non comprese in altre stadiazioni , cui si rimanda (linfomi, GCT, RMS etc) si segue la stadiazione di Masaoka [6,7], che pur essendo datata 1981 mantiene la sua attualità dal punto di vista descrittivo (Tabelle 7 e 8.23).

Nella tabella seguente viene riportato il rapporto esistente tra la Classificazione di Masaoka e la Classificazione TNM [5]:

Tabella 5.23

Stadio sec. Masaoka	T	N	M
I	1	0	0
II	2	0	0
III	3	0	0
IV a	T4	0	0
IV b	Any T>= N 1 or >= M1		

La combinazione della classificazione istologica WHO e lo stadio di malattia secondo Shimosato e Mukai [8] dà un senso prognostico alla valutazione istologica come riportato in tabella con delle ricadute anche in termini di terapia :

Tabella 6.23

Istologia	Stadio	Malignità potenziale
Timoma		
Tipo A,AB,(B1)	I,II,III	Nessuna (Molto bassa) *
Tipo B2, B3	I	Bassa
	II,III	Moderata
Carcinoma Timico		
Squamoso, basaliode,	I, II	Moderata
Mucoepidermoide, carcinoide	III	Alta
Altri tipi istologici	Ogni stadio	Alta

Dalla lettura e dal confronto delle tabelle, si evidenzia come il fattore determinante ai fini della aggressività della neoplasia e della prognosi , risieda nella stadiazione .

Negli stadi I e II,le curve di sopravvivenza difatti riportano un 100% di successi a 5 e 10 anni dopo una chirurgia radicale , mentre il III stadio è uno stadio misto dove ricadono forme poco e forme molto aggressive dove in ogni caso la chirurgia rappresenta l'arma essenziale .

TRATTAMENTO

Il trattamento vede nella resezione chirurgica radicale della neoplasia , ove possibile , la aggressione di scelta in tutte le forme non comprese in altri protocolli (GCT , Sarcomi, Linfomi etc) cui si rimanda per le indicazioni relative [9]. La via preferita è la sternotomia mediana che , specie nelle forme invasive, riesce a mettere meglio in luce il compartimento mediastinico anteriore e le eventuali infiltrazioni negli organi circostanti. La procedura chirurgica , che tende come detto alla asportazione completa della massa, può, se necessario, comprendere parte del polmone, pleura, pericardio o segmenti di vasi in caso di loro coinvolgimento sempre nell'ottica di una resezione se possibile radicale.

Nelle forme inoperabili o in quelle con residui macro o microscopici, sia la chemio che la radioterapia sono state utilizzate non sempre con effetto positivo[10].

In casi selezionati, ed in particolare nelle forme inoperabili con interessamento infiltrativo delle strutture mediastiniche (stadio III) è stato recentemente [10] tentato un trattamento preoperatorio con :

· *Radioterapia* : a dose di 40 Gy – pz adulti – in 20 frazioni della durata di 4 settimane con un effetto riduttivo sulla tumefazione nel 50 % di 6 pz trattati e conseguente chirurgia ablativa. I 3 pazienti non trattati chirurgicamente in 2 casi hanno presentato effetti collaterali legati alla procedura ed in 1 caso ha rifiutato l'intervento [10].

· *Chemioterapia preoperatoria* con 2 cicli di:

Doxorubicina 40 mg/m^2 al giorno 1
Vincristina 0,6 mg/m^2 al giorno 3
Ciclofosfamide 700 mg/m^2 al giorno 4

La radioterapia è stata utilizzata postoperatoriamente a causa di una chirurgia incompleta per la presenza di residui macroscopici o margini di resezione positivi con dosi – sempre per pazienti adulti – tra i 45 ed i 50 Gy frazionati in 2 Gy al giorno per 5 giorni la settimana e campi includenti 4/5 cm oltre la sede della formazione neoplastica asportata (Tabella 6).

La chemioterapia postoperatoria utilizza per la durata di 4 cicli :

Cisplatino 50 mg/m^2 al giorno 1
Doxorubicina 40 mg/m^2 al giorno 1
Vincristina 0,6 mg/m^2 al giorno 3
Ciclofosfamide 700 mg/m^2 al giorno 4

La resezione incompleta della massa peggiora la prognosi in maniera sensibile (sopravvivenza a 5 e 10 anni del 28 e 14% rispettivamente da mettere in relazione alla asportazione completa che mostra un 86 e 69%) [10].

Mentre sia la chemio che la radio postoperatoria non hanno mostrato in nessuna delle casistiche esaminate un reale vantaggio in termini di sopravvivenza [11-18], la radioterapia preoperatoria, pur con i limiti dei possibi danni in età pediatrica , sembra, per i dati della letteratura [11] l'unico fattore in grado di migliorare la resecabilità e quindi la prognosi.

Il trattamento più adeguato vede la chirurgia -possibilmente radicale- come il caposaldo di una buona prognosi , anche in caso di un ampio debulking nelle forme più invasive dei timomi ma non dei carcinomi [19.25]. Secondo alcuni autori [26,27] il ruolo della radioterapia postoperatoria nelle forme invasive, ma

Tabella 8.23 *Schema riassuntivo terapia neoplasie timiche.*

Tabella 7.23. *Neoplasie timiche primitive*

TIMOMI	CA. TIMICO	T. CELL: GERM	LINFOMI	MESENCHIMALI	T. RARI
Tipo A	Squamoso	Sreminoma	Linfoma B	Timolipoma	Ectopie:
Tipo AB	Basalioide	Ca. Embr.	Linfoma T	Lipoma	Tiroidee
Tipo B1	Mucoepiderm.	Yolk Sac Tumor	Linfoma di H.	Liposarcoma	Paratiroidee
Tipo B2	Linfoepitelioide	Chorionca.	Istiocitosi	T. fibroso solit.	
Tipo B3	Sarcomatoide	Teratoma	Sarc.	Mieloide	Sinovialsarc.
Micronodul.	Clear Cell. Carc.	GCT misto	T. Vascolari		
Metaplastico	Adenoca.	Altri GCT	RMS		
Microscopico	Adenoca. Papill.	T. Leiomiomatosi			
Sclerosante	Ca. con transl.	T. nervi periferici			
Lipofibroaden.	Ca. neur.				
	Ca. indiff.				

completamente asportate risulta discutibile e pertanto necessita di ulteriori conferme con studi controllati.

Bibliografia

1. Kornstein, Pathology of the thymus and Mediastinum W. B. Sunders Company Volume 33 in the series : Major problems in pathology 1995

2. Weigert C. Pathogisch-Anatomischer Beirtrag Zur Erbschen Krankheit (myasthernia gravis). Neurol Zentralbl 1901; 20:397-601.

3. Oppenheim H. Die myasthenische Paralyse (Bulbarparalyse ohne anatomischen Befund). Berlin: Karger, 1901:119-123.

4. S. La Franchi, and E. W. Fonkalsrud, Los Angeles, Calif. Surgical management of lymphatic tumors of the mediastinum in children. The Journal of thoracic and Cardiovascular Surgery. Vol. 65, N. 1, January, 1973, pagg. 8-14.

5. Tumors of the lung , pleura, thymus and heart edited by W. D. Travis, E. Brambilla, H.Konrad Muller- Hermelink and C.C. Harris in Pathology and genetics. IARC PRESS Lyon , 2004

6. Kazuya Kondo, Kiyoshi Yoshizawa, Masaru Tsuyuguchi et al. WHO Histologic Classification is a Prognostic Indicator in Thymoma. Ann Thorac Surg, 2004; 77:1183-8.

7. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer 1981; 48: 2485-92.

8. Y. Shimosato and K. Mukai: Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Mediastinum.

9. Timothy J, Gardner, MD, Editor: Thoracic and Cardiovascular Surgery – Mediastinal masses in children pag 201 , Vol. 16 N. 3, Fall 2004.

10. Miyako Myojin et al: Stage III Thymoma: Pattern of failure after surgery and postoperative radiotherapy and its implication for future study. Int. J. Radiation Oncoloty Biol. Phys. – Vol. 46 N. 4 pagg. 927-33, 2000.

11. Blumberg D, Port JL, Weksler B, Delgado R, Rosai J, Bains MS, Ginsberg RJ, Martini N, McCormak PM, Rusch V, Burt ME. Thymoma : A multivariate analysis of factors predicting survival. Ann Thorac Surg 1995; 60:908-914

12. Curran WJ Krnstein MJ, Brooks JJ, Turrisi III AT. Invasive thymoma: The role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. J Clin Oncol 1988; 6:1722-1727.

13. Ciernik IF, Meier U, Lutolf UM. Prognostic factors and autcome of incompletely resected invasive thymoma followin. Radiation therapy. J Clin Oncol 1994; 2: 484-490

14. Blumberg D, Burt ME, Bains MS, Downey RJ, Martini N, Rusch V, Ginsberg RJ. Thymic carcinoma: Current staging does not predict prognosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115:303-309.

15. Yagi K, Hirata T, Fukuse T, Yokomise H, Inui K, Ike O, Mizuno H, et al. Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. Ann Thorac Surg 1996; 61:521-524.

16. Mornex F, Resbeut M, Rischaud P, Jung G, Mirabel X, Marchal C, Lagrange JL, Rambert P, Chaplain G, Nguyen T. Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymomas: A multicenter retrospective review of 90 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32:651-659.

17. Cowen D, Richaud P, Mornex F, Bachelot T, Jung GM, Mirabel X, Marchal C., Lagrange J-L, Rambert P, Chaplain G, N'Guyen TD, Resbeut M. Thymoma: Results of a multicenter retrospective series of 149 non metastatic irradiated patients and review of the literature. Radiother Oncol 1995; 34: 9-16.

18. Kazuya Kondo and Yasumasa Monden: Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1, 320 patients from Japan. Ann Thorac Surg 2003; 76: 878-85

19. Shields TW. Thymic tumors. In: Shields TW, ed. Mediastinal surgery. Philadelphia: Lea & Debiger, 1991: 153-73.

20. Hejna M, Haberl I, Raderer M. Nonsurgical management of malignat thymoma. Caner 1999; 85:1871-84.

21. Wang LS, Huang MH, Lin TS, Huang BS, Chien KY. Malignant thymoma. Cancer 1992; 70 443-50.

22. Monden Y, Nakahara K, Iioka S, et al. Recurrence of thymoma : clinicopathological features, therapy, and prognosis. Ann Thorac Surg 1985; 39:165-9.

23. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al. Thymoma: results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95: 1041-7.

24. Quintanilla-Martinez L, Wilkins EW Jr, Choi N, Efird J, Hug E, Harris NL. Thymoma. Histologic subclassification is an independent prognostic factor. Cancer 1994; 74_606-17.

25. Haniuda M, Morimoto M, Nishimura H, Kobayashi O, Yamanda T, Iida F. Adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma. Ann Thorac Surg 1992; 54:311-5.

26. Curran Wj jr, Kornstein MJ, Brooks JJ, Turrisi AT 3rd. Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. J Clin Oncol 1988; 6:1722-7.

27. Latz D, Schraube P, Oppitz U, et al. Invasive Thymoma: treatment with postoperative radiation therapy. Radiology 1997; 204: 859-64.

Capitolo 24

Linfoadeniti cervicali infettive

F. Massart, C. Spinelli, A. Boldrini

La definizione linfoadenopatia viene di norma attribuita al rilievo di una tumefazione linfonodale; mentre col termine di linfoadenite si intende un'infiammazione vera e propria dei linfonodi, che determina generalmente l'ingrossamento del linfonodo interessato. La dilatazione di un linfonodo è dovuta ad un processo infiammatorio con proliferazione di elementi linfoidi normali (es. post vaccinazione contro morbillo, rosolia e parotite), o con l'infiltrazione di cellule fagocitarie (es. nella tubercolosi) o maligne neoplastiche (es. leucemie e linfomi) [1].

Fisiologicamente la maggior parte dei linfonodi non è palpabile nei neonati. A causa della diversa esposizione antigenica, il tessuto linfoide aumenta di volume in modo tale che i linfonodi cervicali, ascellari e inguinali spesso sono palpabili durante la normale infanzia [2]. I linfonodi cervicali e ascellari non vengono però considerati dilatati finché il diametro non supera 1 cm [3].

Le cause infettive rivestono un ruolo eziopatogenetico preponderante nelle linfoadeniti di interesse pediatrico. Sebbene una linfoadenite nel bambino possa essere provocata da qualsiasi agente patogeno (batteri, virus, miceti e protozoi), alcuni di essi prediligono età specifiche (Tab.1.24).

Il processo infettivo dei linfonodi del collo e della testa può essere acuto o cronico, in base, rispettivamente, ad uno sviluppo e ad un andamento tumultuoso (linfoadeniti acute) oppure ad uno più subdolo e duraturo (linfoadeniti subacute e croniche). Tipicamente le linfadeniti cervicali acute bilaterali sono causate da un'infezione virale delle prime vie aeree (es. mononucleosi infettiva, rosolia, citomegalovirus, etc.) oppure da faringite streptococcica [4]. Per contro le linfadeniti cervicali acute a localizzazione monolaterale, nel 40-80% dei casi, sono secondarie ad una infezione batterica da stafilococchi o da streptococchi [1,3]. In tal senso risulta quanto mai importante l'identificazione del sito primario d'infezione che drena il linfonodo affetto. Nella seguente tabella sono riportati i principali linfonodi regionali con le rispettive aree di drenaggio linfatico e alcuni agenti infettivi specifici (Tab..2.24).

Le cause più comuni di linfadenite cervicale subacuta o cronica sono invece riconducibili alla malattia da graffio di gatto, alla toxoplasmosi, alla tubercolosi linfoghiandolare e al-

***Tabella 1.24.**. Patogeni con predilezione per età specifiche*

Neonato e infante	Bambino 1-4 anni	Bambino 5-15 anni
Staphylococcus aureus	*Staphylococcus aureus*	*M. tubercolosis*
Streptococci Gruppo B	*Streptococcus pyogenes*	*Bartonella henselae*
	Mycobacteria Atipici	*Toxoplasma gondii*
		Bacteria Anaerobi

(da Leung & Robson J Pediatr Healt Care 2004;18:3-7)

l'infezione da micobatteri atipici [4-5].

Di seguito tratteremo le condizioni morbose ad eziologia infettiva di più frequente riscontro nella pratica clinica pediatrica.

LINFOADENITE DA GERMI PIOGENI

L'interessamento infiammatorio di un distretto linfonodale monolaterale del collo (linfoadenite cervicale acuta) risulta frequentemente secondario ad una infezione da parte di germi piogeni quali stafilococchi e streptococchi [1,4]. In questo ambito, il battere Streptococcus pyogenes rappresenta la causa più comune di faringite batterica acuta nell'infanzia e nell'adolescenza, mentre lo Staphylococcus aureus risulta l'agente eziologico principale delle infezioni cutanee. Queste due specie di patogeni possono spesso coesistere e produrre lesioni, soprattutto al livello cutaneo, indistinguibili salvo che con l'isolamento colturale.

EPIDEMIOLOGIA

La faringotonsillite streptococcica colpisce ogni fascia d'età, con maggior frequenza tra i 3 ed i 15 anni con piccole epidemie nelle scuole e negli asili [3-4]. Lo S. pyogenes o streptococco beta-emolitico di gruppo A è praticamente l'unico agente batterico coinvolto in questo tipo d'infezione: salvo durante epidemie, esso è responsabile complessivamente del 15% di tutte le faringo-tonsilliti acute.

Lo S. pyogenes risulta raramente riscontrabile al livello cutaneo, mentre colonizza il 15-20% del nasofaringe di bambini sani. Si tratta di soggetti che presentano un'infezione asintomatica oppure di "portatori" propriamente detti, cioè senza risposta immunologica agli antigeni del germe. Il contagio è tipicamente interumano diretto o indi-

***Tabella 2.24**. Cause comuni di ingrandimento linfonodale localizzato (da Behrman et al XVI Nelson Pediatric Textbook 2002)*

Sede linfonodale	Cause infettive più frequenti
Occipitali	Roseola, Rosolia, Infezioni del Cuoio Capelluto
Periauricolari	Malattia da graffio di Gatto, Infezioni Oculari
Cervicali	Adenotonsillite Streptococcica o Stafilococcica, Mononucleosi, CMV, Toxoplasmosi
Sottomascellari	Tubercolosi, Istoplasmosi
Ascellari	Malattia da Graffio di Gatto, Infezioni del Braccio o della Parete Toracica

retto, attraverso cioè oggetti contaminati da gocce di saliva [5-6]. La diffusione è più marcata nei periodi autunnale e invernale e negli ambienti chiusi. La contagiosità, massima durante l'infezione acuta, diminuisce nei soggetti non trattati nel corso di una settimana mentre è solo di 24-48 ore dopo terapia antibiotica [3,7].

Gli stafilococchi sono ubiquitari e resistono a lungo in ambiente esterno. L'uomo viene colonizzato entro la prima settimana di vita e il 20-30% degli individui normali è portatore perenne di S. aureus nelle fosse nasali anteriori [8-9]. Poiché la trasmissione di questo stafilococco avviene generalmente mediante contatto diretto (mani), la fonte principale di contagio è, per S. aureus, il malato o il portatore (cute, alte vie respiratorie). Gli individui colonizzati in modo consistente ed i portatori perianali sono disseminatori particolarmente efficienti. L'autoinfezione è poi comune e le infezioni minori (orzaioli, foruncoli, pustole, paronichia) possono essere ulteriore fonte di disseminazione [8-9].

ETIOPATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

Gli streptococchi, appartenenti alla famiglia delle Streptococcaceae, sono bacilli di forma sferica, Gram-positivi, asporigeni, immobili, aerobi, catalasi-negativi, che in coltura tendono a disporsi in catenelle [9-10]. Tra i vari criteri di classificazione, la loro azione emolitica - quando coltivati su terreni Agar-sangue - risulta fondamentale per distinguerli in 3 gruppi emolitici (alfa, beta e gamma). Lo S. pyogenes appartiene al gruppo dei â-emolitici, capaci cioè di un emolisi completa in coltura. Questo battere inoltre è capace di produrre un cospicuo numero di antigeni e di tossine patogene per l'uomo [11].

Anche lo S. aureus è un battere Gram-positivo ma coagulasi-positivo, di forma sferica con crescita a grappolo, immobile, molto resistente all'ambiente esterno [12]. È così denominato perché produce un pigmento giallo-oro nelle colture, e, come lo S. pyogenes, produce vari antigeni e tossine extracellulari [12].

I germi piogeni, ed in particolare S. pyogenes e S. aureus, provocano processi suppurativi, anche di tipo ascessuale, a carico di cute, mucose e tessuti molli. Successivamente l'infezione batterica può metastatizzare a distanza per via linfatica e per via ematica, provocando anche sepsi spesso associata a localizzazioni nei vari organi. All'azione tossica di specifiche tossine e antigeni batteri di questi due patogeni sono legati alcuni quadri sindromici tipici [11].

CLINICA

Nella faringotonsillite streptococcica, dopo un periodo d'incubazione di 2-4 giorni, la sintomatologia esordisce acutamente con faringodinia, febbre elevata, malessere generale e cefalea [13-14]. Sebbene possano essere presenti anche nausea, vomito, dolori addominali, artromialgie ed esantema scarlattiforme, molti bambini presentano una sintomatologia più sfumata. La faringite è iperemica con petecchie sul palato duro, lingua "a fragola", e le tonsille, in circa la metà dei casi, appaiono coperte da essudato friabile e asportabile che non si estende alla mucosa circostante [13-15]. La linfoadenopatia cervicale anteriore si verifica frequentemente nella fase precoce, con linfonodi mono- o bilateralmente aumentati di volume, di consistenza molle e molto dolorabili ma non fissi.

Figura.1.24. *Linfoadenite da germio piogeni.*

Può esserci inoltre eritema e calore della cute sovrastante; inoltre la fluttuazione linfonodale suggerisce una formazione ascessuale (Fig. 1). L'evoluzione è in genere benigna (3-5 giorni) se non compaiono le complicanze post-streptococciche (glomerulonefrite acuta e febbre reumatica) o quelle suppurative (sinusite e otite media, ascessi peritonsillari, retrofaringei o laterofaringei).

Le stafilococcie cutanee costituiscono la patologia da S. aureus più frequenti: il foruncolo (focolaio suppurativo a carico dell'apparato pilosebaceo), l'idrosadenite (infezione delle ghiandole sudoripare) e l'impetigine semplice (con elementi vescico-papulosi che evolvono in croste principalmente nelle parti scoperte e nelle zone periorifiziali)[9,12]. Tipicamente, l'infezione da S. aureus che colpisce soprattutto i bambini con scarsa igiene personale, possono diffondersi per autoinoculazione da grattamento in altre sedi cutanee, come anche raggiungere il distretto linfonodale afferente causando un quadro di linfoadenopatia suppurativa (linfoadenite stafilococcica) simile a quella streptococcica [9,12]. Comunque la sede dell'infezione cutanea può anche sfuggire ad una sommaria ricerca per le piccole dimensioni del processo patologico.

DIAGNOSI

La diagnosi clinica di infezione da piogeni, anche se suffragata dagli indici di flogosi (PCR, VES, leucocitosi neutrofila, etc.) deve essere confermata dall'identificazione del germe con l'esame colturale del tampone faringeo o dell'ago-biopsia del linfonodo suppurato[16-18]. Comunque, poiché gli streptococchi sono normali commensali della faringe dei bambini sani, l'isolamento di S. pyogenes dalla faringe non necessariamente indica che l'infezione sia causata da questo battere.

Per S. pyogenes esistono test rapidi al lattice, alla fluorescina o ELISA, che mostrano buona specificità e discreta sensibilità e vanno utilizzati a scopo orientativo. Fra i test sierologici S. pyogenes-specifici, il titolo dell'antistreptolisina O può essere significativo se tende ad aumentare nel tempo[7,9]. Per contro, le indagini sierologiche, basate sulla ricerca e sulla titolazione di anticorpi anti S. aureus (titolo antistafilolisinico, anticorpi antiacidi teicoici) hanno scarso valore diagnostico [7,9].

L'esame ecografico può risultare utile per riconoscere l'evoluzione suppurativa-colliquativa dei linfonodi interessati. Inoltre il riscontro anamnestico di esposizione a soggetto affetto da faringotonsillite streptococcica può essere un utile indizio.

Nella diagnosi differenziale, oltre alle sindromi simil-mononucleosi, in presenza di un essudato membranoso sulle tonsille è necessario escludere la possibilità di difterite (infezione da Corynebacterium diphtheriae), specie nel bambino non vaccinato, che causa un cospicuo edema dei tessuti molli e l'ingrossamento linfonodale del collo (aspetto a "collo taurino"). Entrambe infatti queste condizioni morbose si associano ad importanti quadri di linfopatia cervicale.

TERAPIA

La terapia mira non solo alla risoluzione del processo acuto, ma soprattutto, nel caso di infezione da S. pyogenes, tanto alla prevenzione delle complicanze, come la malattia reumatica, quanto alla rimozione della fonte di contagio.

L'antibiotico di prima scelta per la linfadenite da S. pyogenes e da S. aureus è l'amoxicillina (50 mg/kg/die per OS per 10 giorni) associata ad acido clavulanico; in presenza di sintomi sistemici importanti va somministrata una terapia parenterale con oxacillina (100-200 mg/kg/die) o ceftriaxone (80-100 mg/kg/die) per anche 2-3 settimane [9,15-16]. In alternativa rimane valida la penicillina V (400.000 UI/die OS per 10 giorni) o la benzatin-penicillina (600.000-1.200.000 UI/die IM una tantum) [3]. La prognosi è in genere buona.

La terapia antibiotica da sola raramente è

efficace nei soggetti con ascessi non trattati o corpi estranei infetti. Le raccolte saccate di materiale purulento devono essere evacuate mediante incisione o drenaggio con la rimozione di eventuali corpi estranei.

LINFOADENITE DA MYCOBACTERIUM TUBERCOLOSIS

La tubercolosi è una malattia infettiva contagiosa provocata da Mycobacterium tuberculosis o bacillo di Koch che, sebbene a localizzazione prevalentemente polmonare, può interessare diversi organi e apparati. In particolare la tubercolosi dei linfonodi superficiali, comunemente definita come "scrofola tubercolare", è la forma più frequente di tubercolosi extrapolmonare nei bambini [19-20]. Storicamente la scrofola era secondaria all'assunzione di latte di mucca non pastorizzato, infetto da M. bovis, mentre la maggior parte dei casi attuali risulta dovuta ad infezione da M. tuberculosis, l'agente eziologico prevalente della tubercolosi polmonare [19-20].

EPIDEMIOLOGIA

La principale sorgente di infezione da M. tuberculosis è rappresentata dai malati di tubercolosi polmonare (forma aperta), che con la tosse eliminano micobatteri [21]. La tubercolosi infatti si trasmette abitualmente per contagio interumano, molto raramente per contagio da materiale infetto e per ingestione di latte contaminato.

Nei paesi industrializzati la diffusione dell'infezione tubercolare è notevolmente diminuita negli ultimi decenni grazie al miglioramento delle condizioni socioeconomiche, sanitarie (terapia antibiotica e vaccinazione BCG) e alimentari (pastorizzazione del latte) [22-23]. Nei paesi in via di sviluppo, invece, la malattia è tutt'ora molto diffusa. Tuttavia, negli ultimi anni, l'incidenza della tubercolosi è in netto aumento anche nel nostro Paese per la diffusione di condizioni di immunosoppressione (infezione da HIV, chemioterapia antineoplastica o cortisonica, etc.) e per l'aumento di immigrazione da paesi in via di sviluppo [23-24].

ETIOPATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

L'agente eziologico più diffuso della tubercolosi umana è il M. tuberculosis tipo umano; più rare sono le forme da M. bovis (agente della tubercolosi bovina trasmesso all'uomo con il latte vaccino soprattutto nei paesi in via di sviluppo) e quelle da M. tuberculosis africanum, responsabile della tubercolosi nell'Africa centrale e settentrionale [20,25].

I micobatteri tubercolari, che appartengono alla famiglia delle Mycobacteriaceae, sono bacilli aerobi obbligati, immobili, privi di capsula e di ciglia, lunghi 1-4 µm, Gram-positivi [19,25]. La caratteristica principale dei micobatteri è rappresentata dall'alcool-acido-resistenza, legata all'alto contenuto di lipidi della parete cellulare: i micobatteri appaiono con la colorazione di Ziehl-Nielsen come bastoncini di colore rosso con la tendenza a riunirsi in ammassi di 4-5, disposti in parallelo [20]. Tipica è la loro lenta crescita (non meno di 1-3 settimane), anche su terreni specifici come il BACTEC.

Con particolare riferimento alla scrofola tubercolare, i bacilli possono arrivare al linfonodo direttamente dall'orofaringe o dalla cute (forma primaria) o a seguito di una batteriemia a partire da un'altra sede di infezione (forma postprimaria) [21]. Penetrati nell'organismo, i bacilli tubercolari sono fagocitati dai macrofagi tissutali e dai monociti circolanti giunti per stimolo chemiotattico (reazione infiammatoria aspecifica). Tuttavia, se questa prima difesa è insufficiente, i bacilli si moltiplicano e invadono altri macrofagi. A questo punto si organizza la risposta cellulo-mediata: i macrofagi si attivano e cooperano coi linfociti T a cui presentano gli antigeni batterici. I micobatteri tubercolari presentano due tipi di antigeni: i polisaccaridi della parete cellulare e quelli proteici citoplasmatici responsabili della rea-

zione di ipersensibilità (reazione alla tubercolina) sostenuta dai linfociti T. Va ricordato che gli anticorpi che si formano contro i suddetti antigeni hanno scarso potere protettivo.

Istologicamente si formano i tubercolomi (lesione patognomonica), granulomi costituiti da un nucleo centrale caseoso per azione tossica e circoscritto da macrofagi, linfociti, cellule epitelioidi e cellule giganti di Langhans [25]. I tubercolomi ammassati formano il tessuto di granulazione (evoluzione produttiva) che evolve in fibrosi cicatriziale successiva. Tali tessuti cicatriziali infetti posso anche calcificare, e micobatteri intrappolati nel tessuto o nei linfonodi sono in grado di riprendere l'attività dopo anni per il venir meno dei meccanismi difensivi.

CLINICA

Tipicamente la linfadenite regionale si manifesta entro 6-9 mesi, in alcuni casi anche dopo anni, dall'infezione primaria da M. tuberculosis. I linfonodi tonsillari, cervicali anteriori, sottomandibolari e sopraclavicolari possono essere colpiti a causa dell'estensione di una lesione primaria dei campi polmonari superiori o dell'addome [26]. I linfonodi infetti nelle regioni epitrocleare, ascellare o inguinale derivano dalla linfadenite regionale associata a tubercolosi cutanea o del sistema scheletrico. I linfonodi solitamente si ingrossano gradualmente nelle prime fasi della malattia. Essi sono fissi, ma non di consistenza aumentata, ben distinti e non dolenti (Fig. 2). Spesso sembrano essere aderenti al tessuto sottostante o sovrastante con superficie rugosa. La cute che li ricopre può essere eritematosa ma non più calda[21,27]. L'interessamento linfonodale è quasi sempre unilaterale, ma il coinvolgimento bilaterale può verificarsi a causa dell'incrocio delle vie di drenaggio linfatico nel torace e nella parte inferiore del collo. Con il progredire dell'infezione vengono colpiti linfonodi multipli con la loro confluenza in una massa unica[24]. I segni e sintomi sistemici sono in genere assenti, a parte un modesto rialzo febbrile, lieve malessere, anoressia.

L'esordio della malattia è talvolta più acuto, con un rapido ingrossamento dei linfonodi, febbre alta, dolorabilità e consistenza fluttuante. Raramente la presentazione iniziale è una massa fluttuante con cellulite o una zona di cute sovrastante depigmentata.

La tubercolosi dei linfonodi, se non trattata, può risolversi, ma più spesso progredisce in colliquazione e necrosi; la capsula del linfonodo si rompe e ciò causa la diffusione dell'infezione ai linfonodi adiacenti [26]. La rottura del linfonodo solitamente provoca anche un tramite fistoloso drenante che può richiedere l'asportazione chirurgica.

DIAGNOSI

La diagnosi definitiva di linfadenite tubercolare richiede solitamente la conferma istologica o batteriologica, che viene realizzata al meglio su una biopsia escissionale del linfonodo coinvolto, mentre solo nel 50% dei casi viene identificato il patogeno dall'esame colturale del tessuto [27-29]. Il principale inconveniente dell'isolamento colturale è infatti rappresentato dai lunghi tempi di crescita (anche 1-3 settimane sul terreno BACTEC) [25]. Attualmente possono essere utilizzati test ELISA per la ricerca di antigeni specifici e la PCR per l'identificazione dei vari tipi di micobatteri.

Il test cutaneo alla tubercolina o

Figura.2.24. *Linfoadenite da M. Tubercolosis.*

Figura.3.24. *Test cutaneo alla tubercolina positivo.*

intradermoreazione di Mantoux è di solito positivo (Fig. 3) ma deve essere preso in considerazione sono come criterio orientativo perché documenta solo il pregresso contatto con il micobattere. Nei soggetti precedentemente esposti al bacillo di Koch, l'inoculazione di 5 UT di PPD (l'intradermoreazione di Mantoux) produce dopo 48-72 ore una reazione locale eritemato-infiltrativa (cutipositività se il diametro è uguale o superiore a 10 mm)[25,27]. Metodica semplificata ma meno attendibile è il tine-test. La radiografia toracica è normale nel 70% dei casi.

Sebbene molte siano le infezioni (es. malattia da graffio di gatto, tularemia, brucellosi, toxoplasmosi, suppurazioni da piogeni) che possono essere confuse con la linfadenite da M. tuberculosis, il problema più frequente risulta escludere una infezione da micobatteri atipici. In tal senso un indizio importante per la diagnosi di linfadenite tubercolare è la pregressa esposizione ad un adulto con tubercolosi infettiva. Al fine di distinguere M. tuberculosis isolato dagli altri micobatteri, viene impiegato il test colturale alla niacina (NAP test), in cui viene inibito lo sviluppo dei micobatteri tubercolari ma non quello dei micobatteri atipici [25,27].

TERAPIA

La linfadenite tubercolare solitamente risponde bene alla terapia antitubercolare, anche se i linfonodi non riacquistano le loro dimensioni normali per mesi o anche anni [30-31]. L'asportazione chirurgica invece non è indicata in quanto la linfoadenite tubercolare è solitamente parte di un'infezione sistemica[20,33].

I farmaci di prima scelta sono l'isoniazide, la rifampicina, la pirazinamide, l'etambutolo e la streptomicina [30-32]. Questi farmaci sono tutti battericidi, a eccezione dell'etambutolo che è batteriostatico. L'attuale protocollo per la localizzazione linfoghiandolare prevede per due mesi, isoniazide (10-15 mg/kg/die) associato a rifampicina (10 mg/kg/die) e a pirazinamide (20 mg/kg/die) e successivamente isoniazide e rifampicina per i quattro mesi successivi. Questa terapia mira non solo alla guarigione del paziente ma anche all'eliminazione della fonte di contagio.

La chemioprofilassi è indicata nei bambini cutipositivi con isoniazide (10 mg/kg/die) per 12 mesi; mentre i bambini cutinegativi di età inferiore a 5 anni, esposti a pazienti anche non in fase attiva, vanno trattati con isoniazide (10 mg/kg/die) per 3 mesi e successivamente rivalutati con test alla tubercolina (se positivo il trattamento si protrae per altri 6-8 mesi, altrimenti viene sospeso)[26,30-31]. Possibile per i soggetti cutinegativi, la vaccinazione intradermica col ceppo attenuato BCG che conferisce una protezione, soprattutto contro la meningite e la tubercolosi miliare del bambino nel 70% dei casi. La vaccinazione con BCG è raccomandata per il bambino esposto a soggetto affetto da tubercolosi [26,30].

Si ricorda infine che la notifica è obbligatoria e che i malati con forme aperte devono essere isolati e i rispettivi ambienti vanno accuratamente disinfettati. Nei soggetti a rischio si raccomandano l'intradermoreazione alla tubercolina ed, eventualmente, l'esame radiologico del torace.

LINFOADENITE DA MICOBATTERI ATIPICI

Anche altre specie di Mycobacterium non tubercolari possono causare quadri isolati di linfoadenite cervicale [34-35]. Sono comunemente detti "micobatteri atipici" e si diversificano

Tabella 3.24. *Micobatteri non tubercolari associati alla malattia umana* (da Behrman et al. XVI Nelson Pediatric Textbook 2002).

Gruppo Runyon	Micobatteri atipici
I. Fotocromogeni	Mycobacteria Kansasii
	M. marinum
	M. simiae
II. Scotocromogeni	M. scrofutaceum
	M. exenopi
	M. szulgai
III: Non-cromogeni	M. avium
	M. intracellulare
	M. malmoense
	M. haemophilum
	M. ulcerans
IV. A crescita rapida	M. chelonei
	M. fortuitum

dal M. tuberculosis, agente eziologico della tubercolosi, nelle esigenze nutrizionali, nella capacità di produrre pigmenti, nelle attività enzimatiche e nella sensibilità ai farmaci antitubercolari. Inoltre, questi micobatteri sono generalmente acquisiti al livello ambientale e non dal contagio interpersonale come il M. tuberculosis.

EPIDEMIOLOGIA

I 13 ceppi di micobatteri atipici associati ad infezioni umane sono raggruppati in base alle caratteristiche della crescita e della morfologia delle colonie, secondo Runyon del 1959, in 4 gruppi fenotipi (Tab. 3). Le singole specie correlate dal punto di vista biochimico e immunologico, che sono difficili da distinguere per i laboratori clinici, sono definite come "complessi", ad esempio il complesso M. fortuitum (M. fortuitum e M. chelonae) e il complesso M. avium (M. avium e M. intracellulare). Negli Stati Uniti il complesso M. avium costituisce circa l'80% delle linfoadeniti in età pediatrica, mentre M. scrofulaceum e M. kansasii sono responsabili della maggior parte degli altri casi [36-37]. Molte altre specie di micobatteri, come il M. interjectum o il M. lentiflavum, sono state recentemente identificate come causa di linfoadenti cervicali nel bambino [38-43]. Questi micobatteri atipici sono presenti in tutte le aree geografiche e sono saprofiti ubiquitari nel terreno e nell'acqua, come patogeni in suini, uccelli e bestiame e parte della normale flora faringea umana.

ETIOPATOGENESI E
ANATOMIA PATOLOGICA

Gli aspetti istologici delle lesioni prodotte dal M. tuberculosis e dai micobatteri atipici sono spesso indistinguibili perché, per entrambi, rappresentate dai granulomi caseosi. Tuttavia le infezioni da micobatteri atipici causano con maggior frequenza granulomi non caseosi, mal definiti e irregolari, serpiginosi [35,44-45].

Gli acidi micolici e altri lipidi della parete cellulare dei micobatteri danno a questi ultimi il tratto caratteristico dell'alcool-acido-resistenza con i coloranti di Ziehl-Nielsen o di Kinyoun. La sensibilità di tali colorazioni nell'individuare questi patogeni nei campioni tissutali è però inferiore rispetto a quella riscontrabile per il bacillo di Koch [35,46].

CLINICA

La linfoadenite dei linfonodi sottoangolo-mandibolari o cervicali antero-superiori è la manifestazione più frequente di infezione da micobatteri atipici nel bambino. Talvolta sono interessati i linfonodi preauricolari, cervicali posteriori, ascellari e inguinali [44,47-48]. Questa infezione è più frequente nei bambini di 1-5 anni a causa della loro tendenza a mettere in bocca oggetti contaminati con terra, polvere o acqua stagnante [35]. Gli altri membri del nucleo familiare non sono in genere affetti.

I bambini colpiti solitamente non presentano sintomi sistemici, bensì l'interessamento unilaterale subacuto di un linfonodo a lento

***Tabella 4.24**. Caratteri della linfoadenite cervicale da M. tubercolosis e da Micobatteri Atipici*

Caratteri clinici	M. tubercolosis	Micobatteri atipici
Età	Tutte ma > se sopra 5 anni	1-4 anni
Razza	Nera o Ispanica	Caucasica
Distribuzione	Urbana	Rurale
Esposizione a tubercolosi	Presente	Assente
Coinvolgimento bilaterale	Non comune	Raro
Rx torace	Anomalo (20-70% casi)	Normale (97% casi)
Risposta > 15 mm a 5U di PPD	Usuale	Non frequente
Risposta antibiotici antimicobatteri	NO	SI

(Da Leung & Robson. J Pediatr Health Care 2004; 18: 3-7)

accrescimento o di un gruppo di linfonodi strettamente ravvicinati, con diametro superiore a 1.5 cm, compatti, non dolenti, mobili e non coperti da cute eritematosa[35,47-48] (Fig. 4). I linfonodi affetti talvolta guariscono senza trattamento, ma la maggior parte subisce una rapida suppurazione dopo diverse settimane. Il centro del linfonodo colliqua e la cute sovrastante diventa eritematosa e sottile. Infine il linfonodo si rompe e forma tramiti fistolosi cutanei che drenano per mesi o anni, molto simili alla scrofola tubercolare.

DIAGNOSI

A parte la malattia da graffio di gatto e cause sistemiche neoplastiche (linfomi) e infettive (mononucleosi, toxoplasmosi, brucellosi e tularemia), la diagnosi differenziale della linfadenite da micobatteri atipici si orienta fondamentalmente verso la scrofola tubercolare. Sebbene la diagnosi definitiva necessiti dell'escissione dei linfonodi interessati e dell'individuazione del patogeno con isolamento colturale [35,46], escludere l'infezione da M. tuberculosis può essere comunque difficile per i lunghi tempi richiesti. Alcuni caratteri per la diagnosi differenziale sono riportati nella seguente tabella (Tab. 4). I bambini con linfoadenite da micobatteri atipici solitamente hanno però un interessamento unilaterale del linfonodo sottoangolo-mandibolare o cervicale anteriore e un radiogramma polmonare normale [44,47-48]. Nella linfoadenite tubercolare, invece, si riscontrano spesso il coinvolgimento bilaterale dei linfonodi cervicali posteriori, un radiogramma toracico anomalo e l'esposizione ad un adulto affetto da tubercolosi.

***Figura.4.24.** Micobatteri atipici associati a patologia umana.*

Il test cutaneo alla tubercolina è in genere debolmente positivo (3-15 mm di indurimento) in caso di infezione da micobatteri atipici.

TERAPIA

Il trattamento medico (antibiotico) della linfoadenite da micobatteri atipici può essere tentato [49-51]. L'isolamento del ceppo infettan-

te con antibiogramma è ideale perché i quadri di sensibilità antibiotica sono variabili. M. fortuitum, M. chenolae, M. scrofulaceum e il complesso M. avium sono spesso resistenti ai farmaci antitubercolari standard, ma hanno una sensibilità variabile ai macrolidi e ai chinolonici[51-52]. Comunque la polichemio-terapia è essenziale per evitare lo sviluppo di resistenza farmacologia.

Raramente un'asportazione chirurgica completa del linfonodo affetto è possibile: i linfonodi devono essere rimossi quando sono ancora solidi e capsulati [51,53]. L'asportazione non è possibile se si è verificata caseificazione o colliquazione estesa del tessuto circostante; inoltre in tal caso sono più probabili le complicanze legate al danno del nervo faciale. Si suggerisce quindi l'evacuazione anche ripetuta del materiale necrotico con ago-aspirazione o con drenaggio chirurgico. Gli antibiotici antitubercolari non sono necessari se si effettua l'asportazione completa, ma, se si sospetta un'infezione da M. tuberculosis, occorre somministrare una terapia con isoniazide, rifampicina e pirazinamide fino alla conferma colturale. In caso di drenaggio cronico può essere risolutivo un trattamento combinato per 6 mesi con claritromicina (15 mg/kg/die) e rifabutina (5 mg/kg/die) .

Figura.5.24. *Linfoadenite da graffio di gatto.*

LINFOADENITE DA "GRAFFIO DI GATTO"

La "malattia da graffio di gatto" o linforeticulosi benigna, è una linfoadenite regionale preceduta abitualmente da una lesione cutanea, a volte minimale, provocata nella maggior parte dei casi dal graffio o dal morso di gatto [54]. Descritta per la prima volta più di 50 anni fa [55], risulta la più comune manifestazione clinica dell'infezione da Bartonella henselae 56. Presentando tipicamente un decorso di più di 3 settimane, è una delle più frequenti cause di linfoadenopatia cronica della testa e del collo sia in ambito pediatrico che non [57].

EPIDEMIOLOGIA

La malattia, ubiquitaria è molto comune, con più di 24.000 casi stimati per anno solo negli Stati Uniti ed un'incidenza maggiore nei mesi più freddi dell'anno [58]. Colpisce prevalentemente i bambini (75-80% dei casi) e i ragazzi prima dei 20 anni di età; risulta inoltre più comune nel sesso maschile [59]. L'infezione a volte si manifesta con piccole epidemie familiari in occasione dell'arrivo di un gatto, di solito un cucciolo, nell'ambiente domestico. Generalmente i casi insorgono a poche settimane l'uno dall'altro.

Sebbene siano riportati in letteratura casi aneddotici legati al morso e a graffi di altri animali (cani, scimmie, etc.) o a lesioni da schegge di legno, spine, ami da pesca e ossa di animali, il gatto domestico è il serbatoio più importante di questa infezione. Infatti, la maggior parte dei pazienti (87-99%) ha avuto contatti con gatti, spesso gattini con meno di 6 mesi, e più del 50% ha una storia di morso o graffio felino [57]. Infatti questo mammifero specialmente quando è cucciolo, presenta una elevata batteriemia da Bartonella, anche per mesi, pur non mostrano alcun segno di malattia. La trasmissione all'uomo avviene attraverso soluzioni di continuo della cute (graffi

o morsi), anche se non si può escludere la trasmissione tramite punture della pulce del gatto (ctenocephalides felis) contagiatasi sul felino batteriemico [58].

ETIOPATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

Solo dal 1992, l'agente eziologico della malattia da graffio di gatto è stato identificato nel bacillo Bartonella henselae (genere Rochalimeae, tribù Rickettsie), battere Gram-negativo, pleiomorfo, isolabile dai linfonodi degli individui infetti e confermato dal riscontro di anticorpi specifici [59].

Il bacillo, penetrato nell'organismo umano attraverso una soluzione di continuo della cute, raggiunge per via linfatica i linfonodi regionali afferenti, dove si replica attivamente e dà luogo a un processo infiammatorio con caratteristiche patologiche simili alla papula cutanea di inoculazione primaria: lesioni granulomatose simil-tubercolari con una zona centrale necrotica avascolare circondata da cellule epitelioidi, linfociti, istiociti e cellule giganti [60-61]. I focolai necrotici colliquativi possono evolvere in microascessi e spesso fistolizzare. All'interno delle formazioni microascessuali sono reperibili in gran copia i bacilli. Granulomi simili sono stati riscontrati nel fegato e nelle lesioni osteolitiche dell'osso quando questi organi sono coinvolti.

CLINICA

Dopo un periodo di incubazione di 7-12 giorni nel sito di inoculazione cutanea, si sviluppano una o più papule rosse di 3-5 mm di diametro con al centro una vescicola, che si trasformano in pustola e, a volte, in escara spesso riflettendo un graffio lineare di gatto. A causa delle loro piccole dimensioni spesso non vengono neppure notate, ma con una ricerca accurata si riscontrano in almeno due terzi dei pazienti [62].

A distanza di 2-3 settimane compare una linfoadenopatia cronica a carico dei linfonodi tributari dell'area cutanea interessata, che costituisce il principale segno distintivo della malattia. La linfoadenopatia regionale risulta infatti la più comune manifestazione dalla malattia da graffio di gatto, presente in più dell'80% dei casi [63-64]. Analizzando 1200 soggetti affetti, Carithers[63] riscontra che i linfonodi più frequentemente affetti sono quelli ascellari (48.8%), laterocervicali, sottoangolo-mandibolari ed epitrocleari (28.3%), infine femorali ed inguinali (circa 21%). Il coinvolgimento di più di un gruppo si osserva nel 10-20% dei pazienti, benché, in una determinata stazione, metà dei casi interessa diversi linfonodi [65].

I linfonodi si presentano tumefatti (1-5 cm e oltre), mobili, inizialmente non dolenti, ricoperti da eritema sovrastante ma senza cellulite: successivamente, per la comparsa di processi infiammatori perilinfonodali, diventano aderenti ai piani sottostanti e dolenti alla palpazione (Fig. 5). Il quadro persiste per diverse settimane e nel 10-40% dei casi si osserva l'evoluzione colliquativa del linfonodo, con fistolizzazione e fuoriuscita di materiale purulento [66].

Sintomi sistemici come malessere generale, cefalea, astenia, anoressia e febbre (38-39°C) non sono sempre presenti. Rash esantematici transitori possono verificarsi solo nel 5% dei pazienti.

Nel 2-17% dei casi, il quadro clinico è atipico e si possono configurare vere e proprie sindromi, tra cui ricordiamo la sindrome oculoghiandolare di Parinaud (congiuntivite granuloma congiuntivale unilaterale e linfoadenite preauricolare) e la sindrome bucco-faringea (angina, ascesso e adenopatia laterocervicale) [67-69].

DIAGNOSI

Nella maggior parte dei casi la diagnosi può essere supposta sulla base dei caratteri clinici e del dato anamnestico di esposizione al gatto. La conferma eziologica si basa su indagini sierologiche: nel 70-90% dei pazienti è possi-

bile documentare con metodi immunoenzimatico o con immunofluorescenza indiretta, la comparsa di anticorpi IgM e IgG contro Bartonella henselae [70]. Per contro l'isolamento colturale non è pratico per la diagnosi clinica. La diagnosi può essere comunque confermata dalla presenza di piccoli batteri pleiomorfi evidenziabili con la colorazione di Gram Warthin-Starry e Brown-Hopp o con la PCR nelle sezioni bioptiche dei linfonodi affetti in cui l'esame istologico evidenzia le caratteristiche lesioni granulomatose [71].

Gli esami di laboratorio routinari non sono utili poiché evidenziano una modesta leucocitosi neutrofila e, talvolta, eosinofila, oltre ad un discreto aumento della VES. L'ecografia linfonodale può evidenziare lesioni granulomatose irregolari, tonde e ipoecogene[72].

Oltre che verso le neoplasie del sistema linforeticolare, la diagnosi differenziale va posta principalmente verso la linfoadenite piogena (stafilococciche e streptococciche, con evidente compromissione delle condizioni generali e non evoluzione verso la colliquazione), la linfoadenite da toxoplasma (i linfonodi affetti sono mobili e non evolvono verso la fludificazione necrotica), le forme da micobatteri tubercolari e non-tubercolari quale il Mycobacterium scrofulaceum (con precoce aderenza ai piani cutanei, assenza di dolenza, fistole persistenti con fuoriuscita di materiale caseoso) e le linfoadeniti sistemiche (mononucleosi infettiva, infezione da citomegalovirus, brucellosi, istoplasmosi, tularemia, sporotricosi).

TERAPIA

Poiché la linfoadenite da graffio di gatto di solito si risolve spontaneamente sia pur lentamente in settimane-mesi, la terapia è di solito sintomatica; inoltre il trattamento antibiotico non è di chiaro beneficio [64,71]. Alcuni studi mostrano una discordanza significativa tra l'attività in vitro degli antibiotici e l'efficacia clinica. Per molti pazienti, poi, la diagnosi viene considerata nel contesto dell'incapacità di rispondere al trattamento con antibiotici betalattamici nei casi di presunta linfoadenite stafilococcica.

I linfonodi suppurati che diventano voluminosi, tesi, fluttuanti (colliquati) ed estremamente dolenti dovrebbero essere drenati mediante ago aspirato, che può richiedere di essere ripetuto [57,73]. L'incisione di linfonodi deve essere invece evitata perché può esitare in un tramite fistoloso persistente. L'escissione chirurgica dei linfonodi è raramente necessaria[62].

LINFOADENITE DA TOXOPLASMA GONDII

Anche nel quadro della toxoplasmosi acquisita (non congenita), una parassitosi ubiquitaria causata dal protozoo Toxoplasma gondii, riscontriamo una importante e frequente linfoadenopatia cervicale [74-75]. La malattia che può colpire l'uomo, come altri animali, è rara nel soggetto immunocompetente, mentre l'infezione ha una particolare rilevanza per il soggetto immunodeficiente, e, se contratta durante la gravidanza, per il prodotto del concepimento.

EPIDEMIOLOGIA

La toxoplasmosi è un'antropozoonosi cosmopolita, che colpisce dal 20 al 70% della popolazione, secondo le aree geografiche [76-80]. L'infezione, oltre che per via transplacentare, è trasmessa soprattutto per via orale, mediante l'ingestione di oocisti emesse dal gatto (ospite definitivo), oppure tramite alimenti crudi o poco cotti, contenenti cisti toxoplasmatiche, presenti in altri animali infetti quali mammiferi e uccelli (ospiti intermedi) [81-82]. Epidemie di infezioni acute acquisite possono avere luogo in nuclei familiari che avevano consumato gli stessi cibi infetti.

Inoltre, soggetti con deficit immunitario, in particolare in corso di AIDS, possono manifestare e trasmettere la toxoplasmosi, anche se

contratta in precedenza, a causa di una riaccensione endogena dell'infezione latente[74-75].

ETIOPATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

L'agente eziologico di questa infezione è il protozoo coccidico Toxoplasma gondii, a localizzazione endocellulare obbligata [79,83]. Tale patogeno presenta un ciclo riproduttivo che può svolgersi tra l'uomo ed altri mammiferi o uccelli (ospiti intermedi) e il gatto (ospite definitivo), con tre forme biologiche diverse: vegetativa, cistica e oocistica.

Nell'ospite definitivo, il gatto, l'infezione da T. gondii comporta l'instaurarsi di cicli riproduttivi schizogonico e gametogonico nell'epitelio dell'ileo distale del felino [76,81-82]. A ciò segue la formazione di oocisti che vengono eliminate all'esterno dal gatto con le feci per circa 15 giorni dall'infezione, contribuendo quindi a diffondere la parassitosi al livello ambientale.

Le oocisti possono essere inoltre trasportate sui cibi da mosche e scarafaggi [83]. Le oocisti vengono uccise dalla mancanza di umidità, dalla bollitura e dall'esposizione a gran parte delle sostanze chimiche, ma non dall'acido cloridrico.

Nell'ospite intermedio (uomo incluso), il toxoplasma si presenta sia in forma vegetativa o tachizoite - di forma ovale o semilunare, di 5-7 µm di dimensione - sia in forma cistica [74]. Nella cisti di 150-200 µm di diametro, riscontrabile già dopo 7 giorni dall'infezione, si trovano assiepati elementi infettanti detti bradizoiti. Le cisti extracellulari, circondate da una membrana argirofila PAS-positiva, si riscontrano nel miocardio, nei muscoli, nel cervello e nella retina dell'ospite intermedio infetto [75].

I tachizoiti provenienti dai bradizoiti delle cisti presenti nelle carni o nel cervello di animali infetti, consumati crudi o poco cotti, o dai sporozoiti contenuti nelle oocisti eliminate dal gatto, danno luogo, una volta penetrate in un nuovo organismo, ad un ciclo di sviluppo schizogonico al livello dell'epitelio della mucosa intestinale [79]. Da qui possono diffondere a tutti gli organi e quindi, a seguito dell'instaurarsi della risposta immunitaria dell'ospite, formare cisti permanenti e sempre suscettibili di reinfezione endogena.

Durante l'infezione acquisita si possono quindi osservare le cisti in fase di latenza nei tessuti muscolari e nervosi con scarsa o nulla reazione tissutale. La surgelazione a -20°C o il riscaldamento oltre 67°C dei cibi contaminati, inattiva le cisti [75,83].

Nella toxoplasmosi acuta linfoghiandolare acquisita (linfadenite di Piringer-Kuchinca) si producono modificazioni specifiche dei linfonodi ingrossati. Caratteristica è l'iperplasia follicolare reattiva con gruppi irregolari di istiociti epiteliodi che si introducono e occupano i margini dei centri germinativi. Si può anche verificare il rigonfiamento dei seni da parte di cellule monocitoidi [84-88].

CLINICA

L'infezione acquisita (non congenita) da T. gondii è asintomatica nel 90% dei casi mentre si manifesta nei rimanenti con linfoadenite a carico di uno o più linfonodi del collo, che appaiono modicamente aumentati di volume, scarsamente dolenti e non suppurati [86-88]. Il quadro è, a volte, completato da febbre, astenia, cefalea, artromialgie, faringodinia, rash maculopapulare sia palmare che plantare. L'interessamento di altre stazioni linfonodali e la presenza di splenomegalia e di linfomonocitosi impone la diagnosi differenziale con i linfomi e le sindromi simil-mononucleosiche virali.

Il decorso è in genere benigno in 6-18 mesi, grave invece nell'infezione connatale e quella acquisita in soggetto immunocompromesso perché generalmente sistemica [79,89-92]. Le rare complicanze nell'individuo immunocompetente sono rappresentate dalla corioretinite (1-5% dei casi) e dalla nevrassite (0.2-0.4% dei casi).

DIAGNOSI

La diagnosi si basa sull'identificazione in microscopia delle forme vegetative nei vari materiali biologici (liquor, sangue, liquido amniotico, etc.) a fresco oppure delle cisti in preparati istologici dei tessuti espiantati [84-85,87-88,93-94]. Il protozoo può essere isolato dal materiale bioptico attraverso l'inoculo nel cavo peritoneale di topo o attraverso coltura in uova embrionali e in terreni specifici.

Utili nella pratica clinica sono i vari test diagnostici disponibili in commercio per la ricerca di antigeni tramite PCR o di anticorpi IgG e IgM con metodica ELISA o immunofluorescenza specifici del T. gondii [95-100].

TERAPIA

La toxoplasmosi linfoghiandolare acuta (acquisita) in soggetti immunocompetenti non richiede in genere alcun trattamento, che è invece d'obbligo nelle forme con sintomi gravi e persistenti, in quelle con corioretinite, nei soggetti immunocompromessi e nelle infezioni (sintomatiche o non) delle donne gravide [74,83,90-92]. Il trattamento antibiotico si basa su pirimetamina (2 mg/kg/die), sulfadiazina (50-75 mg/kg/die) e folinato (15-60 mg/settimana).

Bibliografia

1.Chesney PJ. Cervical adenopathy. Pediatr Rev. 1994; 15: 276-85.

2.Larsson LO, Bentzon MW, Berg Kelly K, Mellander L, Skoogh BE, Strannegard IL, Lind A. Palpable lymph nodes of the neck in Swedish schoolchildren. Acta Paediatr. 1994; 83: 1091-4.

3.Peters TR, Edwards KM. Cervical lymphadenopathy and adenitis. Pediatr Rev. 2000; 21: 399-405.

4.Marcy SM. Infections of lymph nodes of the head and neck. Pediatr Infect Dis. 1983; 2: 397-405.

5.Nield LS, Kamat D. Lymphadenopathy in children: when and how to evaluate. Clin Pediatr. 2004; 43: 25-33.

6.Ortiz JA, Hudkins C, Kornblut A. Adenitis, adenopathy, and abscesses of the head and neck. Emerg Med Clin North Am. 1987; 5: 359-70.

7.Ruppert SD. Differential diagnosis of common causes of pediatric pharyngitis. Nurse Pract. 1996; 21: 38-42, 44, 47-8.

8.Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. Am Fam Physician. 1998; 58: 1313-20.

9.Grossman KL, Rasmussen JE. Recent advances in pediatric infectious diseases and their impact on dermatology. J Am Acad Dermatol. 1991 Mar;24(3):379-89.

10.Katzenell U, Shemer J, Bar-Dayan Y. Streptococcal contamination of food: an unusual cause of epidemic pharyngitis. Epidemiol Infect. 2001; 127: 179-84.

11.Manders SM. Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. J Am Acad Dermatol. 1998; 39: 383-400.

12.Gemmell CG. The staphylococcus new features 100 years after its discovery. J Infect. 1982; 4: 5-15.

13.Rowe LD. Tonsils and adenoids. When is surgery indicated? Prim Care. 1982; 9: 355-69.

14.Vincent MT, Celestin N, Hussain AN. Pharyngitis. Am Fam Physician. 2004; 69: 1465-70.

15.Mandel JH. Pharyngeal infections. Causes, findings, and management. Postgrad Med. 1985; 77: 187-93,196-9.

16.Beenken SW, Maddox WA, Urist MM. Workup of a patient with a mass in the neck. Adv Surg. 1995; 28: 371-83.

17.Buchino JJ, Jones VF. Fine needle aspiration in the evaluation of children with lymphadenopathy. Arch Pediatr Adolesc Med. 1994; 148: 1327-30.

18.Umapathy N, De R, Donaldson I. Cervical lymphadenopathy in children. Hosp Med. 2003; 64: 104-7.

19.Seth V, Kabra SK, Jain Y, Semwal OP, Mukhopadhyaya S, Jensen RL. Tubercular lymphadenitis: clinical manifestations. Indian J Pediatr. 1995; 62: 565-70.

20.Dandapat MC, Mishra BM, Dash SP, Kar PK. Peripheral lymph node tuberculosis: a review of 80 cases. Br J Surg. 1990; 77: 911-2.

21.Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. Clin Chest Med. 2005; 26: 295-312, vii.

22.Schneider E, Moore M, Castro KG. Epidemiology of tuberculosis in the United States. Clin Chest Med. 2005; 26: 183-95.

23.Maher D, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. Clin Chest Med. 2005 Jun;26(2):167-82.

24.Schwarzwald H. Illnesses among recently immigrated children. Semin Pediatr Infect Dis. 2005; 16: 78-83.

25.Brodie D, Schluger NW. The diagnosis of tuberculosis. Clin Chest Med. 2005; 26: 247-71.

26.Mandalakas AM, Starke JR. Current concepts of childhood tuberculosis. Semin Pediatr Infect Dis. 2005; 16: 93-104.

27.Spyridis P, Maltezou HC, Hantzakos A, Scondras C, Kafetzis DA. Mycobacterial cervical

lymphadenitis in children: clinical and laboratory factors of importance for differential diagnosis. Scand J Infect Dis. 2001; 33: 362-6.

28.Singh JP, Chaturvedi NK, Das A. Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tubercular lymphadenitis. Indian J Pathol Microbiol. 1989; 32: 100-4.

29.Sarda AK, Bal S, Singh MK, Kapur MM. Fine needle aspiration cytology as a preliminary diagnostic procedure for asymptomatic cervical lymphadenopathy. J Assoc Physicians India. 1990; 38: 203-5.

30.Dooley KE, Sterling TR. Treatment of latent tuberculosis infection: challenges and prospects. Clin Chest Med. 2005; 26: 313-26.

31.O'Brien RJ, Spigelman M. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. Clin Chest Med. 2005; 26: 327-40.

32.Sharma R, Sharma CL, Kapoor B. Antibacterial resistance: current problems and possible solutions. Indian J Med Sci. 2005; 59: 120-9.

33.Mulay SG, Hiranandani LH. A clinical study and the surgical management of two hundred and fifty cases of tubercular cervical lymphadenitis. J Laryngol Otol. 1970; 84: 781-94.

34.Dunne AA, Kim-Berger HS, Zimmermann S, Moll R, Lippert BM, Werner JA. Atypical mycobacterial tuberculosis a diagnostic and therapeutic dilemma? Case reports and review of the literature. Otolaryngol Pol. 2003; 57: 17-23.

35.Evans MJ, Smith NM, Thornton CM, Youngson GG, Gray ES. Atypical mycobacterial lymphadenitis in childhood a clinicopathological study of 17 cases. J Clin Pathol. 1998; 51: 925-7.

36.Lincoln EM, Gilbert LA. Disease in children due to mycobacteria other than Mycobacterium tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1972; 105: 683-714.

37.Wolinsky E. Mycobacterial lymphadenitis in children: a prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. Clin Infect Dis. 1995; 20: 954-63.

38.Haas WH, Butler WR, Kirschner P, Plikaytis BB, Coyle MB, Amthor B, Steigerwalt AG, Brenner DJ, Salfinger M, Crawford JT, Bottger EC, Bremer HJ. A new agent of mycobacterial lymphadenitis in children: Mycobacterium heidelbergense sp. nov. J Clin Microbiol. 1997; 35: 3203-9.

39.Haase G, Kentrup H, Skopnik H, Springer B, Bottger EC. Mycobacterium lentiflavum: an etiologic agent of cervical lymphadenitis. Clin Infect Dis. 1997; 25: 1245-6.

40.Springer B, Kirschner P, Rost-Meyer G, Schroder KH, Kroppenstedt RM, Bottger EC. Mycobacterium interjectum, a new species isolated from a patient with chronic lymphadenitis. J Clin Microbiol. 1993; 31: 3083-9.

41.Hazra R, Floyd MM, Sloutsky A, Husson RN. Novel mycobacterium related to Mycobacterium triplex as a cause of cervical lymphadenitis J Clin Microbiol. 2001; 39: 1227-30.

42.Tortoli E, Kirschner P, Springer B, Bartoloni A, Burrini C, Mantella A, Scagnelli M, Scarparo C, Simonetti MT, Bottger EC. Cervical lymphadenitis due to an unusual mycobacterium. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1997; 16: 308-11.

43.Tortoli E, Bartoloni A, Manfrin V, Mantella A, Scarparo C, Bottger E. Cervical lymphadenitis due to Mycobacterium bohemicum. Clin Infect Dis. 2000; 30: 210-1.

44.Margileth AM, Chandra R, Altman RP. Chronic lymphadenopathy due to mycobacterial infection. Clinical features, diagnosis, histopathology, and management. Am J Dis Child. 1984; 138: 917-22.

45.Pinder SE, Colville A. Mycobacterial cervical lymphadenitis in children: can histological assessment help differentiate infections caused by non-tuberculous mycobacteria from Mycobacterium tuberculosis? Histopathology. 1993; 22: 59-64.

46.Brady JG, Schutze GE, Seibert R, Horn HV, Marks B, Parham DM. Detection of mycobacterial infections using the Dieterle stain. Pediatr Dev Pathol. 1998; 1: 309-13.

47.Benjamin DR. Granulomatous lymphadenitis in children. Arch Pathol Lab Med. 1987; 111: 750-3.

48.Venkatesh V, Everson NW, Johnstone JM. Atypical mycobacterial lymphadenopathy in children is it underdiagnosed? J R Coll Surg Edinb. 1994; 39: 301-3.

49.Suskind DL, Handler SD, Tom LW, Potsic WP, Wetmore RF. Nontuberculous mycobacterial cervical adenitis. Clin Pediatr. 1997; 36: 403-9.

50.Starke JR. Nontuberculous mycobacterial infections in children. Adv Pediatr Infect Dis. 1992; 7: 123-59.

51.Margileth AM. Management of nontuberculous (atypical) mycobacterial infections in children and adolescents. Pediatr Infect Dis. 1985; 4: 119-21.

52.Zumla A, Grange J. Infection and disease caused by environmental mycobacteria. Curr Opin Pulm Med. 2002; 8: 166-72.

53.Fergusson JA, Simpson E. Surgical treatment of atypical mycobacterial cervicofacial adenitis in children. Aust N Z J Surg. 1999; 69: 426-9.

54.Leung AK, Robson WL. Childhood cervical lymphadenopathy. J Pediatr Health Care. 2004; 18: 3-7.

55.Debre R, Lamy M, Jammet ML, Costil L, Mozziconaci P. La malarie des griffes de chat. Bull Des Membres la Societe Med des Hospitaux Paris 1950; 66: 76-79.

56.Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, Bibb W. Serological response to "Rochalimaea henselae" antigen in suspected cat-scratch disease. Lancet. 1992; 339: 1443-5.

57.Ridder GJ, Boedeker CC, Technau-Ihling K, Grunow R, Sander A. Role of cat-scratch disease in

lymphadenopathy in the head and neck. Clin Infect Dis. 2002; 35: 643-9.

58.Dharnidharka VR, Richard GA, Neiberger RE, Fennell RS 3rd. Cat scratch disease and acute rejection after pediatric renal transplantation. Pediatr Transplant. 2002; 6: 327-31.

59.Schutze GE. Diagnosis and treatment of Bartonella henselae infections. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19: 1185-7.

60.Kojima M, Nakamura S, Hosomura Y, Shimizu K, Kurabayashi Y, Itoh H, Yoshida K, Ohno Y, Kaneko A, Asano S. Abscess-forming granulomatous lymphadenitis: histological typing of suppurative granulomas and clinicopathological findings with special reference to cat scratch disease. Acta Pathol Jpn. 1993; 43: 11-7.

61.Zumla A, James DG. Granulomatous infections: etiology and classification. Clin Infect Dis. 1996; 23: 146-58.

62.Margileth AM. Cat scratch disease. Adv Pediatr Infect Dis. 1993; 8: 1-21.

63.Carithers HA. Cat-scratch disease. An overview based on a study of 1,200 patients. Am J Dis Child. 1985; 139: 1124-33.

64.Margileth AM. Antibiotic therapy for cat-scratch disease: clinical study of therapeutic outcome in 268 patients and a review of the literature. Pediatr Infect Dis J. 1992; 11: 474-8.

65.Hamilton DH, Zangwill KM, Hadler JL, Cartter ML. Cat-scratch disease—Connecticut, 1992-1993. J Infect Dis. 1995; 172: 570-3.

66.Browne R. Cat scratch disease of the head and neck. Br J Oral Maxillofac Surg. 1985; 23: 41-6.

67.Anderson BE, Neuman MA. Bartonella spp. as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev. 1997; 10: 203-19.

68.Bass JW, Vincent JM, Person DA. The expanding spectrum of Bartonella infections: I. Bartonellosis and trench fever. Pediatr Infect Dis J. 1997; 16: 2-10.

69.Bass JW, Vincent JM, Person DA. The expanding spectrum of Bartonella infections: II. Cat-scratch disease. Pediatr Infect Dis J. 1997; 16: 163-79.

70.Sander A, Berner R, Ruess M. Serodiagnosis of cat scratch disease: response to Bartonella henselae in children and a review of diagnostic methods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001; 20: 392-401.

71.Margileth AM. Recent Advances in Diagnosis and Treatment of Cat Scratch Disease. Curr Infect Dis Rep. 2000; 2: 141-146.

72.Ridder GJ, Richter B, Disko U, Sander A. Gray-scale sonographic evaluation of cervical lymphadenopathy in cat-scratch disease. J Clin Ultrasound. 2001; 29: 140-5.

73.Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, Sisler CL, Chan DS, Vincent JM, Person DA, Claybaugh JR, Wittler RR, Weisse ME, Regnery RL, Slater LN. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. Pediatr Infect Dis J. 1998; 17: 447-52.

74.Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet. 2004; 363: 1965-76.

75.Lappin MR. Feline zoonotic diseases. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1993; 23: 57-78.

76.Maruyama S, Kabeya H, Nakao R, Tanaka S, Sakai T, Xuan X, Katsube Y, Mikami T. Seroprevalence of Bartonella henselae, Toxoplasma gondii, FIV and FeLV infections in domestic cats in Japan. Microbiol Immunol. 2003; 47: 147-53.

77.Maruyama S, Boonmar S, Morita Y, Sakai T, Tanaka S, Yamaguchi F, Kabeya H, Katsube Y. Seroprevalence of Bartonella henselae and Toxoplasma gondii among healthy individuals in Thailand. J Vet Med Sci. 2000; 62: 635-7.

78.Hamadto HA, Rashid SM, el-Fakahany AF, Lashin AH. Seroepidemiological studies for toxoplasmosis among out- and inpatients in Benha University Hospitals, Qualyobia Governorate. J Egypt Soc Parasitol. 1997; 27: 223-31.

79. Tan JS. Human zoonotic infections transmitted by dogs and cats. Arch Intern Med. 1997; 157: 1933-43.

80.Ekweozor CC, Okpala LE, Bamgboye AE, Jegede O. Toxoplasmosis: antitoxoplasma IgG antibody levels in patients with lymphoid neoplasia in Ibadan, Nigeria. Afr J Med Med Sci. 1994; 3: 47-53.

81.Hill SL, Cheney JM, Taton-Allen GF, Reif JS, Bruns C, Lappin MR. Prevalence of enteric zoonotic organisms in cats. J Am Vet Med Assoc. 2000; 216: 687-92.

82.Robertson ID, Thompson RC. Enteric parasitic zoonoses of domesticated dogs and cats. Microbes Infect. 2002; 4: 867-73.

83.Gagne SS. Toxoplasmosis. Prim. Care Update Ob Gyns. 2001; 8: 122-126.

84.Viguer JM, Jimenez-Heffernan JA, Lopez-Ferrer P, Gonzalez-Peramato P, Vicandi B. Fine needle aspiration of toxoplasmic (Piringer-Kuchinka) lymphadenitis: a cytohistologic correlation study. Acta Cytol. 2005; 49: 139-43.

85.Pathan SK, Francis IM, Das DK, Mallik MK, Sheikh ZA, Hira PR. Fine needle aspiration cytologic diagnosis of toxoplasma lymphadenitis. A case report with detection of a Toxoplasma bradycyst in a Papanicolaou-stained smear. Acta Cytol. 2003; 47: 299-303.

86.Shimizu K, Ito I, Sasaki H, Takada E, Sunagawa M, Masawa N. Fine needle aspiration of toxoplasmic lymphadenitis in an intramammary lymph node. A case report. Acta Cytol. 2001; 45: 259-62.

87.Zaharopoulos P. Demonstration of parasites in toxoplasma lymphadenitis by fine-needle aspiration cytology: report of two cases. Diagn Cytopathol. 2000; 22: 11-5.

88.Aisner SC, Aisner J, Moravec C, Arnett EN.

Acquired toxoplasmic lymphadenitis with demonstration of the cyst form. Am J Clin Pathol. 1983; 79: 125-7.

89.Mrusek S, Marx A, Kummerle-Deschner J, Tzaribachev N, Enders A, Riede UN, Warnatz K, Dannecker GE, Ehl S. Development of granulomatous common variable immunodeficiency subsequent to infection with Toxoplasma gondii. Clin Exp Immunol. 2004; 137: 578-83.

90.Kira J. Focal brain lesions in acquired immunodeficiency syndrome: DNA diagnosis and further monitoring. Intern Med. 1999; 38: 521.

91.Yermakov V, Rashid RK, Vuletin JC, Pertschuk LP, Isaksson H. Disseminated toxoplasmosis. Case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med. 1982; 106: 524-8.

92.Dozier N, Ballentine R, Adams SC, Okafor KC. Acquired immune deficiency syndrome and the management of associated opportunistic infections. Drug Intell Clin Pharm. 1983; 17: 798-807.

93.Tachikawa N, Goto M, Hoshino Y, Gatanaga H, Yasuoka A, Wakabayashi T, Katano H, Kimura S, Oka S, Iwamoto A. Detection of Toxoplasma gondii, Epstein-Barr virus, and JC virus DNAs in the cerebrospinal fluid in acquired immunodeficiency syndrome patients with focal central nervous system complications. Intern Med. 1999; 38: 556-62.

94.Jayaram N, Ramaprasad AV, Chethan M, Sujay AR. Toxoplasma lymphadenitis. Analysis of cytologic and histopathologic criteria and correlation with serologic tests. Acta Cytol. 1997; 41: 653-8.

95. Montoya JG, Remington JS. Studies on the serodiagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. Clin Infect Dis. 1995; 20: 781-9.

96. Lin MH, Kuo TT. Specificity of the histopathological triad for the diagnosis of toxoplasmic lymphadenitis: polymerase chain reaction study. Pathol Int. 2001; 51: 619-23.

97. Paul M. Immunoglobulin G avidity in diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy and ocular toxoplasmosis. Clin Diagn Lab Immunol. 1999; 6: 514-8.

98. Rossi CL. A simple, rapid enzyme-linked immunosorbent assay for evaluating immunoglobin G antibody avidity in toxoplasmosis. Diagn Microbiol Infect Dis. 1998; 30: 25-30.

99. Guy EC, Joynson DH. Potential of the polymerase chain reaction in the diagnosis of active Toxoplasma infection by detection of parasite in blood. J Infect Dis. 1995; 172: 319-22.

100. Tanyuksel M, Guney C, Araz E, Saracli MA, Doganci L. Performance of the immunoglobulin G avidity and enzyme immunoassay IgG/IgM screening tests for differentiation of the clinical spectrum of toxoplasmosis. J Microbiol. 2004; 42: 211-5.

PARTE V[a]

Patologie specialistiche

Patologia delle ghiandole salivari

Patologia ortopedica del collo

Tumefazioni del collo di interesse neurochirurgico

L'anestesia nella chirurgia del collo

Gli accessi vascolari cervicali

Le tracheotomie e tracheostomie

L'esofagostomia cervicale

Capitolo 25

Patologie delle ghiandole salivari

L. Bruschini, B. Fattori

Le patologie delle ghiandole salivari rappresentano solo una piccola parte di tutte le malattie che giungono quotidianamente all'osservazione dei pediatri e degli otorinolaringoiatri. Con l'eccezione della parotite virale (mumps), le patologie delle ghiandole salivari sono più comuni nell'adulto rispetto al bambino; esse dipendono da una grande varietà di agenti eziologici, ma si manifestano con quadri clinici simili. I sintomi principali sono il dolore e/o la presenza di una tumefazione in sede ghiandolare.

Le affezioni delle ghiandole salivari possono essere conseguenti a patologie sistemiche od a patologie primarie, neoplastiche o non neoplastiche, delle ghiandole.

PATOLOGIE SISTEMICHE

Le ghiandole salivari possono essere interessate da infezioni virali (mumps), da disfunzioni generalizzate endocrino/metaboliche (obesità, diabete) o delle ghiandole esocrine (mucoviscidosi), da malattie autoimmuni (Sindrome di Sjögren), dall'estensione di patologie a carico di tessuti o linfonodi circostanti. Durante la valutazione di un paziente con sintomi riferibili ad impegno delle ghiandole salivari, è importante conoscere anche queste patologie per porre diagnosi di malattia sistemica.

PAROTITE VIRALE

La parotite virale è un'infezione acuta e contagiosa delle ghiandole parotidi che si manifesta con febbre e tumefazione parotidea; in alcuni casi si accompagna a meningoencefalite e pancreatite. L'agente eziologico principale è il *Paramyxovirus parotidis*, anche se talora sono stati identificati ecovirus, virus coxsackie A ed il virus linfocitico della coriomeningite [28]. Il periodo di incubazione è di 18-21 giorni, mentre il periodo prodromico di malattia è di 1-3 giorni. In qualche caso l'impegno parotideo può essere assente, mentre talora sono aumentate di volume tutte le ghiandole salivari maggiori; raramente è interessata solo una ghiandola sottomandibolare.

In pochi casi (25/1000) la parotite virale è complicata dalla meningoencefalite, con un quadro clinico che varia dalla sola cefalea al coma. Nell'1-2% dei casi di meningoencefalite si può avere la morte del paziente [16]. L'interessamento extrasalivare del virus a carico del pancreas è molto comune e la dolenza

addominale accompagna costantemente la parotite. Assai più di rado si presentano, invece, dolori addominali intensi, vomito e alterazioni dell'alvo, raramente addome acuto. Altre localizzazioni del virus, ad esempio a livello dei testicoli, dell'orecchio interno o del miocardio, sono relativamente frequenti nell'adulto, ma molto rare nel bambino.

LINFOADENITI

La ghiandola parotide contiene sulla sua superficie laterale diversi linfonodi intraparenchimali ed extraparenchi-mali. Questi linfonodi possono essere interessati da linfomi, granulomi ed anche da suppurazioni reattive ad un'infezione del cuoio capelluto, del volto o del rinofaringe. I linfonodi circostanti alla ghiandola sottomandibolare talora sono interessati da infezioni da micobatteri atipici. La sarcoidosi invece è una causa comune di tumefazione bilaterale delle parotidi in adolescenti di etnia nera.

PATOLOGIE ENDOCRINE E METABOLICHE

La tumefazione delle ghiandole salivari si può verificare a causa di infiltrazioni di grasso in diabetici ed in obesi, per un'ipertrofia funzionale in persone che assumono solo carboidrati, oppure essere il risultato di una patologia autoimmune, come nella Sindrome di Sjögren. Quest'ultima è caratterizzata, nel bambino, da una tumefazione delle ghiandole salivari e lacrimali, da xerostomia e xeroftalmia. Raramente si associa ad altre patologie reumatiche, quali l'artrite reumatoide. La diagnosi di Sindrome di Sjögren si esegue secondo i criteri dell'American-European Consensus Group [24].

FIBROSI CISTICA

La fibrosi cistica determina nel 90% dei casi una tumefazione asintomatica delle ghiandole sottomandibolari, il cui meccanismo patogenetico è sconosciuto [4]. In questa patologia è possibile registrare un'alterazione degli elettroliti che compongono la saliva, con un aumento del calcio e del fosforo e, più raramente, del sodio e del cloro. La valutazione degli elettroliti salivari non è, comunque, indicata come test di screening [13].

ALLERGIE

Vari Autori ritengono che un'ipersensibilità ad alcuni cibi, come il pesce o le fragole, possa causare un improvviso e spesso bilaterale aumento di volume delle parotidi, accompagnato da altre manifestazioni di natura allergica, come il broncospasmo. Il meccanismo patogenetico sarebbe da ricondursi ad un rapido aumento della viscosità della saliva. Lo iodio contenuto nei mezzi di contrasto utilizzati nelle tecniche di imaging dalla medicina nucleare può causare un aumento di volume delle parotidi con un meccanismo patogenetico sconosciuto.

PATOLOGIE PRIMITIVE NON NEOPLASTICHE

Molte patologie che interessano le ghiandole salivari sono di origine sistemica o neoplastica. La maggior parte delle patologie non neoplastiche primitive delle ghiandole salivari insorge a livello del sistema duttale ed è caratterizzata da una tumefazione dolente, dovuta ad un'infiammazione batterica primitiva o secondaria ad una scialolitiasi, oppure ad una scialectasia o ad una stenosi duttale. In qualche caso concorrono più condizioni patologiche come, ad esempio, una stenosi del dotto salivare che può causare una stasi con formazione di calcoli e suppurazione.

SCIALECTASIA

La dilatazione sacculare dei piccoli dotti che connettono gli acini ai dotti striati rappresenta una delle anomalie congenite più comuni

delle ghiandole salivari. Poiché non c'è una ostruzione al flusso della saliva, il termine di scialolitiasi non-ostruttiva è utilizzato per distinguere questa forma dalla condizione in cui la dilatazione di dotti più grandi consegue ad un'ostruzione (scialodochiectasia ostruttiva). Sebbene entrambe le parotidi siano interessate da questa forma morbosa, i sintomi sono spesso confinati ad una sola ghiandola e sono correlati alle ricorrenti infezioni batteriche. Le ghiandole sottomandibolari solo raramente sono interessate. Il quadro clinico è caratterizzato da una ghiandola parotide aumentata di volume, dolente, con sintomi sistemici di infiammazione come febbre e leucocitosi. Con il ripetersi degli episodi infettivi, la ghiandola parotide resta cronicamente ingrossata. Il controllo dell'infiammazione con antibiotici e la frequente somministrazione di scialologhi, come il succo di limone, può prevenire il progredire della malattia. Una patologia simile alla scialoectasia, con la quale si deve fare diagnosi differenziale, è la Sindrome di Sjögren.

STENOSI DUTTALE

La stenosi dei dotti salivari può essere dovuta ad un trauma del volto, a microtraumi delle guance, raramente ad infiammazioni provocate da batteri o conseguenti a scialolitiasi. Il quadro clinico è definito da un ingrossamento della ghiandola salivare con dolore provocato dalla dilatazione dei dotti prossimali alla stenosi (scialodochiectasia ostruttiva). La sintomatologia è massima in corrispondenza dei pasti per l'aumentare della salivazione ed in genere recede nell'arco di due ore.

SCIALOLITIASI

I calcoli delle ghiandole salivari sono secondari a cause locali e non sono associati a malattie sistemiche come, ad esempio, l'iperparatiroidismo nella calcolosi renale. La calcolosi della ghiandola parotide e della sottomandibolare riconosce diversi presupposti anatomici e chimici.

Il dotto della ghiandola sottomandibolare decorre dal basso verso l'alto e dall'indietro in avanti, mentre il dotto della ghiandola parotide decorre dall'alto verso il basso e dall'indietro in avanti. La saliva della ghiandola sottomandibolare è più alcalina, viscosa e contiene più calcio e fosforo, rispetto alla saliva della ghiandola parotide. Per questi motivi la scialolitiasi è molto più comune a carico della ghiandola sottomandibolare.

I calcoli della ghiandola sottomandibolare sono formati nell'80% dei casi da calcio, appaiono radio-opachi all'indagine radiologica e sono conseguenti ad una stasi o ad un aumento della concentrazione del calcio in questa sede. Il calcolo può formarsi a livello del dotto escretore o del parenchima ghiandolare. Nel primo caso determina i sintomi della stenosi, con aumento di volume e dolore della ghiandola che insorgono in relazione ai pasti e durano alcune ore. Invece, nel caso di un calcolo nel parenchima ghiandolare, si osserva un modesto aumento di volume della ghiandola associato a lieve dolore persistente. In entrambi i casi, la patologia può complicarsi con suppurazione della ghiandola e, nei casi più gravi, con la formazione di una fistola cutanea.

I calcoli della ghiandola parotide sono radiolucenti, in quanto formati da acido urico con un nucleo centrale batterico; più rari sono quelli costituiti da calcio.

Figura.1.25. *Scialoadenite sottomandibolre destra nel lattante.*

***Tabella 1.25.**: Incidenza dei tumori delle ghiandole salivari nei bambini*

Autori	N. di tumori delle ghiandole salivari	N. di bambini sotto i 16 anni
Bianchi e Cudmore	937	12
Castro et al.	2135	38
Catania et al.	657	11
Chong et al.	1600	74
Krolls et al.	3907	168
Schuller e McCabe	587	19
Totale	9823	322 (3.3%)

CISTI

Le cisti rappresentano circa il 2% di tutte le neoformazioni parotidee. L'origine può essere congenita, post-traumatica, da ritenzione di saliva o neoplastica. Le cisti congenite sono quelle più comuni nel bambino, derivano dal primo arco branchiale e contengono o solo epitelio (tipo I) o epitelio e strutture annessiali (tipo II) [27]. Queste cisti congenite derivano da una duplicazione anomala del canale uditivo e diventano evidenti, nella maggior parte dei casi, in corso di infezione e suppurazione.

SCIALOADENITE

Un'infiammazione primitiva delle ghiandole salivari è rara in assenza di calcolosi, stenosi o estasia. La scialoadenite suppurativa acuta si verifica, in genere, a livello della ghiandola sottomandibolare ed è tipica dei neonati pretermine. Questi avrebbero una riduzione del flusso salivare per una iper-viscosità della saliva e una condizione sub-clinica di disidratazione. La stasi salivare favorirebbe lo sviluppo della scialoadenite. L'agente eziologico più comune è lo *Staphylococcus aureus*. Il quadro clinico è caratterizzato da una tumefazione dolente della ghiandola sottomandibolare, iperemia della cute e febbre (Fig 1). La terapia antibiotica talora non è sufficiente e pertanto necessita il drenaggio chirurgico [1, 22, 12].

NEOPLASIE PRIMITIVE DELLE GHIANDOLE SALIVARI

In età pediatrica si presentano non più del 3-4% di tutti i tumori delle ghiandole salivari. Nella tabella 1 sono riportati il numero totale di casi trattati per tumore delle ghiandole salivari in sei centri clinici e l'incidenza nei bambini sotto i 16 anni (3.3%). Queste neoplasie, in età pediatrica, mostrano caratteristiche diverse rispetto all'età adulta: 1) sono molto più frequenti i tumori non-epiteliali, 2) tra i tumori epiteliali sono molto frequenti le neoplasie maligne, 3) la ghiandola parotide è quella più interessata dalle neoplasie.

Gli istotipi più comuni, fra i tumori mesenchimali in età pediatrica, sono: l'emangioma e il linfangioma; tra i tumori epiteliali sono l'adenoma pleomorfo e il carcinoma mucoepidermoide (vedi tabella 2). Questi istotipi hanno una frequenza diversa per fasce di età (vedi Figura 2).

Nei neonati e nella prima infanzia i tumori più frequenti delle ghiandole salivari sono di origine vascolare (emangioma e linfangioma), nella seconda infanzia e in età adolescenziale sono di origine epiteliale. L'età media di presentazione di questi ultimi è 11.8 anni. Queste neoplasie sono più frequenti nel sesso femminile con un rapporto uomo/donna di 1:1.9. La localizzazione prevalente è la ghiandola parotide (65.8% dei casi). I tumori epiteliali

Tabella 2.25. *Tumori delle ghiandole salivari distinti per istotipi (668 casi, modificato da Luna et al [14]).*

In età pediatrica ricorrono con una certa frequenza l'emangioma, il linfangioma e l'adenoma pleomorfo. Altri tumori benigni, quali il tumore di Warthin, lo xantoma, il neurilemmoma e l'adenoma pleomorfo, sono rari.

Tumori epiteliali benigni	(50% dei tumori epiteliali)	N. di tumori
Adenoma pleomorfo		182
Embrioma		5
Tumore di Warthin		3
Cistoadenoma		3
Tumore linfoepiteliale		3
Adenoma monomorfico		1
Tumori epiteliali maligni	(50% dei tumori epiteliali)	
Carcinoma mucoepidermoide		108
Carcinoma a cellule acidari		27
Aednocarcinoma		22
Carcinoma indifferenziato		15
Carcinoma adenoido-cistico		11
Carcinoma ex adenoma pleomorfo		9
Carcinoma squamocellulare		4
Carcinoma indifferenziato		1
Totale tumori epiteliali		394 (58.9%)
Tumori mesenchimali benigni (93.8% dei tumori mesenchimali)		
Emangioma		191
Linfangioma		48
Neurogenico		11
Lipoma		4
Xantoma		2
Fibromatosi		2
Tumori mesenchimali maligni (6.2% dei tumori mesenchimali)		
Rabdomiosarcoma		15
Ganglioneuroblastoma		1
Totale tumori mesenchimali		274 (41.1%)
Totale dei tumori		668

delle ghiandole salivari minori e della ghiandola sottomandibolare sono in prevalenza maligni, a differenza di quelli della ghiandola parotide[18]. In età pediatrica, i tumori epiteliali maligni hanno un'incidenza di poco superiore a quella dei tumori benigni [21, 19, 6].

Clinicamente i tumori epiteliali delle ghiandole salivari si dividono in tre gruppi: benigni, a basso grado di malignità, ad alto grado di malignità. Nell'adulto la relazione tra questi tre tipi è 70:20:10, nel giovane è 43:35:22.

TUMORI BENIGNI

Circa il 40% di tutte le neoformazioni salivari, in età pediatrica, sono di consistenza morbida e sono rappresentate da emangiomi o linfangiomi. La ghiandola parotide è la sede più colpita. Questi tumori si sviluppano nei primi mesi o addirittura nelle prime settimane dalla nascita; tendono ad aumentare rapidamente di volume e, occasionalmente, regrediscono spontaneamente. Non è documentata in questa fascia di età una loro trasformazione in tumore maligno

L'emangioma è costituito da una massa solida cellulata e da spazi vascolari simili a capillari. In genere il tumore infiltra l'intera ghiandola sostituendone il parenchima, in altri casi può interessare la regione laterocervicale. All'esame obiettivo, l'emangioma è caldo, molle e comprimibile, non determina impegno del nervo faciale. Alcuni emangiomi regrediscono spontaneamente, ma l'esatta percentuale di regressione non è conosciuta, perché molti tumori vengono operati.

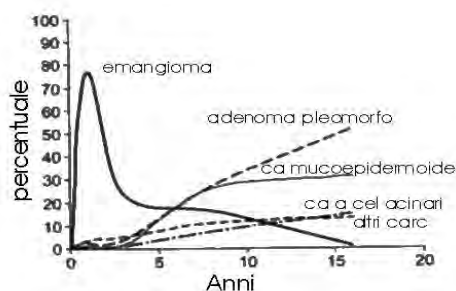
Figura 2.25. *Frequenza degli istotipi tumorali per fasce di età.*

Il linfangioma, meno comune del precedente tumore vascolare, è costituito da cellule che rivestono piccoli spazi vascolari simili a capillari e/o ampi spazi cavernosi. Nel 50% dei casi è già presente alla nascita. Questo tumore invade e sostituisce il parenchima ghiandolare, accrescendosi spesso oltre i limiti della ghiandola. A differenza dell'emangioma, il linfangioma regredisce solo occasionalmente.

Figura 3.25. *Ragazzo con adenoma pleomorfo della ghiandola parotide.*

L'adenoma pleomorfo, o tumore misto, è costituito da due linee cellulari: le cellule epiteliali e le cellule mioepiteliali; solo il 4.5% di tutti gli adenomi pleomorfi si manifesta nel bambino [21]. Questo tumore si localizza, in genere, nella porzione laterale della ghiandola parotide, in prossimità dell'orecchio (Fig 3). L'età media del bambino al momento della diagnosi è 9.5 anni e le dimensioni, sempre alla diagnosi, sono di 2-3 cm di diametro. Alla palpazione è mobile e non dolorabile, non determina interessamento del nervo faciale. Per la diagnosi non è indicata la biopsia incisionale o escissionale, ma l'agobiopsia ecoguidata; la procedura chirurgica consiste nella parotidectomia sub-totale.

TUMORI A BASSO E MEDIO GRADO DI MALIGNITA'

I tumori a medio grado di malignità, nel bambino, sono: il carcinoma mucoepider/moide a medio grado di malignità e il carcinoma a cellule acinari. Entrambe le lesioni hanno generalmente una prognosi favorevole[8], ma talora possono infiltrare i tessuti circostanti e dare metastasi linfonodali e a distanza.

Gli aspetti istologici e clinici del carcinoma a cellule acinari non permettono di predire l'andamento del tumore. Al contrario, per il carcinoma mucoepidermoide, il grado di malignità è correlato con il grado di differenziazione

cellulare. Questa neoplasia è costituita prevalentemente da cellule epiteliali derivate dai dotti escretori, che possono differenziarsi in cellule squamose nel tumore ad alto grado di malignità oppure in cellule mucose nei tumori a medio grado di malignità.

Il quadro clinico dei tumori a medio grado di malignità è lo stesso dei tumori epiteliali benigni ed in particolare dell'adenoma pleomorfo: neoformazione mobile sui piani profondi e superficiali, consistenza parenchimatosa, non dolente, poco dolorabile, a lenta crescita, localizzata in genere nella parotide, con cute superficiale normale. E' rara la localizzazione a livello della ghiandola sottomandibolare e delle ghiandole salivari minori. In quest'ultimo caso si presentano come tumefazioni del palato duro, non infiltranti il processo palatino del mascellare. La terapia è chirurgica, associata o meno a radioterapia; la prognosi in genere è favorevole [7].

La diagnosi per i tumori a medio grado di malignità, viene posta con l'agobiopsia ecoguidata oppure con biopsia incisionale in estemporanea all'inizio dell'escissione chirurgica.

TUMORI AD ALTO GRADO DI MALIGNITA'

I tumori ad alto grado di malignità delle ghiandole salivari si sviluppano più precocemente (età media 5.3 anni), rispetto ai tumori benigni o maligni a basso grado (età media rispettivamente 9.5 e 9.7 anni) e presentano un accrescimento più rapido, con quadro clinico più grave.

I segni caratteristici dei tumori epiteliali della parotide sono la presenza di una tumefazione fissa ai piani profondi con frequente paralisi del nervo faciale; quelli della ghiandola sottomandibolare sono la fissità della neoplasia ai piani profondi con l'interessamento del nervo linguale, del nervo ipoglosso e/o del ramo *marginalis madibulae* del nervo faciale. Le metastasi linfonodali non sono rare e talora si possono avere anche per via ematica ai polmoni, al fegato e alle ossa.

Il rabdomiosarcoma, al contrario dei tumori epiteliali, presenta un quadro clinico sovrapponibile ai tumori benigni, con una tumefazione non dolente e senza interessamento del nervo faciale. Questa neoplasia però tende ad accrescersi rapidamente, fino ad invadere la base cranio, i nervi cranici e gli spazi parafaringei [25].

La diagnosi si pone, come per le neoplasie a medio grado di malignità, mediante la biopsia incisionale in estemporanea; l'agobiopsia ecoguidata è superflua solo se il quadro clinico depone chiaramente per una neoplasia maligna. Un esame di imaging, come la RM, è necessario per valutare i rapporti della neoplasia con le strutture circostanti ed, in particolare, con il nervo faciale.

La terapia elettiva per i tumori epiteliali è quella chirurgica, basata sull'exeresi totale della parotide, seguita da trattamento radiochemioterapico, a cui risponde particolarmente bene, ad esempio, il rabdomiosarcoma. La chirurgia è indicata solo se la neoplasia è completamente resecabile con conservazione del nervo faciale. Lo svuotamento linfonodale del collo non è indicato.

NEOPLASIE METASTATICHE

La ghiandola parotide può essere sede di metastasi di un tumore primitivo del cuoio capelluto, del volto, della guancia, dell'orbita, del naso. L'identificazione di una neoformazione della ghiandola parotide deve far sospettare una possibile metastasi; anche se tale evento è molto raro in età pediatrica.

LINFOMA

Un linfoma primitivo delle ghiandole salivari è molto raro. La frequenza è di circa 2 casi su 1000 tumori salivari. In letteratura i linfomi sono sempre descritti a carico delle ghiandole parotidi.

DIAGNOSI

Il tempo di insorgenza dei sintomi, nella patologia delle ghiandole salivari, è indicativo per la diagnosi più che in altri campi della medicina. Ad esempio un aumento di volume delle ghiandole salivari durante il pasto è suggestivo per lesione ostruttiva (scialolitiasi o stenosi duttale); in questo caso i sintomi tenderanno a risolversi nell'arco di due ore, a meno che non si sovrapponga un'infiammazione. Un tumore benigno, invece, cresce lentamente con pochi sintomi, mentre un tumore maligno nel bambino può svilupparsi rapidamente e simulare un'infiammazione acuta.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo delle ghiandole salivari si basa su tre osservazioni fondamentali:

· L'aumento di volume interessa tutta la ghiandola o solo una sua parte.

· La tumefazione è solo parziale ed è posta nel contesto della ghiandola o interessa i tessuti circostanti.

· Nella ghiandola è presente una massa cistica, solida o infiammatoria.

E' importante, inoltre, ricercare segni di interessamento del nervo faciale o della cute sovrastante, valutare la fissità della neoformazione, osservare l'aspetto della saliva. Una paralisi del nervo faciale, associata ad una neoformazione parotidea, è indicativa di una neoplasia maligna. Egualmente un tumore maligno della ghiandola sottomandibolare può causare una lesione del nervo linguale, del nervo ipoglosso, del *marginalis mandibulae* del nervo faciale, espressione di un'estensione extraghiandolare della neoplasia. Nelle infezioni, una secrezione purulenta che fuoriesce dal dotto della ghiandola è indice di infezione batterica, mentre nelle forme virali la saliva è limpida.

Nella scialolitiasi, la palpazione di un calcolo a livello duttale o del parenchima ghiandolare permette di porre facilmente diagnosi.

Esami di imaging

Le tecniche di imaging utilizzabili per lo studio delle ghiandole salivari sono l'ecografia, la radiografia, la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM) e la scintigrafia.

Le metodiche delle medicina nucleare sono poco utilizzate nel bambino. La scintigrafia salivare con Gallio trova come unica indicazione la valutazione dell'agenesia delle ghiandole salivari maggiori.

La radiografia del volto in latero-laterale, utile per evidenziare la presenza di calcoli radiopachi, viene però sconsigliata nel bambino per non esporlo a radiazioni. Per lo stesso motivo viene riservata a casi eccezionali la TC, che può essere eseguita solo in sedazione. Quest'esame ha indicazioni per valutare, in particolare, la possibile infiltrazione ossea di tumori maligni parotidei.

L'ecografia è l'esame cardine per lo studio delle ghiandole salivari nel bambino, in quanto permette di riconoscere i dettagli morfologici delle ghiandole salivari e delle strutture circostanti come l'apice mastoideo, il muscolo sternocleidomastoideo, il processo stiloideo, la vena giugulare interna, la vena facciale, l'arteria carotide esterna e i linfonodi laterocervicali. L'ecografia permette, inoltre, di riconoscere la presenza di neoformazioni, di valutarne le dimensioni, i rapporti con il parenchima salivare e, se occorre, di eseguire agobiopsie per l'esame istologico[2]. In caso di sospetto di neoformazioni vascolari, come emangiomi o linfangiomi, l'ecografia-doppler permette di riconoscere la presenza di flusso ematico nelle strutture vascolari. L'ecografia è in grado di individuare ascessi intraparenchimali ed anche l'iperplasia reattiva dei linfonodi satelliti. Con questo esame è anche possibile porre diagnosi di scialectasia e scialolitiasi. L'ecografia ha il grande vantaggio di non emettere radiazioni e di non costringere alla sedazione il bambino per eseguire l'esame. Rappresenta pertanto l'indagine elettiva per la valutazione delle patologie delle ghiandole salivari.

La RM aggiunge poche informazioni rispetto all'ecografia e costringe ad eseguire l'esa-

me in sedazione. Può essere utile per valutare il decorso del nervo faciale in bambini con tumore della parotide.

Biopsia delle ghiandole salivari

La biopsia e l'esame istologico sono necessari per la diagnosi di neoplasia. La biopsia incisionale o escissionale pre-operatoria della neoformazione è sconsigliata poiché, nel caso di risposta istologica positiva per neoplasia, la procedura chirurgica favorisce la diffusione loco-regionale e a distanza di cellule neoplastiche, oltre a costringere il bambino ad una seconda anestesia generale per l'exeresi vera e propria.

L'agobiopsia ecoguidata per la diagnosi delle neoformazioni salivari ha una sensibilità del 82%, una specificità del 86% e un'accuratezza del 84%[2]. Riteniamo pertanto l'agobiopsia ecoguidata pre-operatoria la metodica consigliata [20, 5]; solo nel caso di risposta dubbia dell'agobiopsia, si può eseguire una biopsia estemporanea, con esame istologico, nelle fasi iniziali dell'exeresi chirurgica.

La diagnosi di Sindrome di Sjögren può essere effettuata nell'adulto con biopsia delle ghiandole salivari minori, pratica tuttavia sconsigliata nel bambino.

GESTIONE DELLE PATOLOGIE DELLE GHIANDOLE SALIVARI

DISTURBI FUNZIONALI

Xerostomia. La terapia farmacologia non è generalmente di aiuto, mentre è importante individuare e risolvere le cause eziologiche. La pilocarpina è stata utilizzata con scarso successo. La saliva artificale (20 ml metilcellulosa al 4%, 10 ml glicerina, 1 goccia di olio di limone), in caso di grave secchezza del cavo orale come in seguito a radioterapia, può facilitare la deglutizione e l'igiene orale. Possono essere utili anche il succo di limone o altre sostanze scialologhe.

Scialorrea. Per i bambini con una salivazione incontrollabile, come nei casi di danno cerebrale, è possibile effettuare la deviazione dei dotti di Stenone nel faringe e l'ablazione delle ghiandole sottomandibolari. Wilkie e Brody [26] riportano l'86% di successi in 123 pazienti operati. Un intervento meno aggressivo e che fornisce buoni risultati, è la neurectomia intra-timpanica della *chorda timpani* [23]. Questa semplice procedura chirurgica permette di controllare la scialorrea in oltre il 60% dei soggetti [23]. Nel caso di risultati insoddisfacenti può essere utile associare l'ablazione delle ghiandole sottomandibolari. La deviazione del dotto di Stenone, proposta da Wilkie e Brody, può essere lasciata come ultima possibilità nei casi in cui la neurectomia timpanica e l'ablazione delle sottomandibolari non siano sufficienti.

SCIALOADENITI ACUTE

Parotite virale. Per questa patologia non esistono cure specifiche, sono raccomandati analgesici, antipiretici e una dieta leggera, costituita soprattutto da liquidi e zucchero. Il bambino dovrebbe essere isolato finché persiste la tumefazione della ghiandola e la febbre. La parotite virale può predisporre il bambino ad una sovrainfezione batterica da *Staphylococcus aureus*. Per questo motivo sono utili antibiotici attivi sui germi gram positivi.

Scialoadenite acuta sottomandibolare. Questa affezione acuta della ghiandola sottomandibolare può essere dovuta ad una localizzazione nella ghiandola del virus della parotite oppure ad un calcolo. L'affezione primitiva della sottomandibolabolare, è relativamente frequente nel neonato pre-termine. La diagnosi è posta mediante l'esame obiettivo e l'ecografia. È necessaria una terapia antibiotica ad alte dosi e spesso è indispensabile il drenaggio chirurgico della raccolta ascessuale.

SCIALOADENITI RICORRENTI

Parotiti ricorrenti. L'ecografia rileva in genere una scialectasia o una scialolitiasi. La te-

rapia antibiotica fornisce buoni risultati, ma la risoluzione definitiva si basa sull'escissione completa della ghiandola., da considerarsi, tuttavia, come ultima scelta nella strategia terapeutica di queste flogosi ricorrenti nel bambino.

Scialoadenopatie ricorrenti della ghiandola sottomandibolare. La diagnosi si esegue tramite l'indagine ecografica. La terapia, come per la flogosi ricorrente della parotide, è sia farmacologica, sia chirurgica. L'intervento chirurgico è, comunque, sconsigliato nel bambino.

Aumento di volume della ghiandola salivare

Parotide. Un notevole aumento di volume bilaterale delle ghiandole parotidi, con il parenchima di consistenza normale, è legato a disturbi metabolici, come il diabete. La riduzione del peso corporeo e dell'assunzione di carboidrati, in genere, risolve queste forme.

Un lieve aumento di volume delle due ghiandole parotidi si osserva, ad esempio, nella Sindrome di Sjögren, in associazione con xerostomia e xeroftalmia. La diagnosi viene fatta mediante l'anamnesi e per la coesistenza di sintomi oculari ed orali. Il trattamento, nel bambino, si basa sull'igiene orale, l'uso di farmaci scilologhi e saliva artificiale. La terapia steroidea deve essere riservata solo ai casi più gravi con associata artropatia.

Un aumento di volume di una singola ghiandola parotide può essere dovuto ad un granuloma, alla tubercolosi o alla sarcoidosi. La diagnosi si pone mediante l'esecuzione di esami ematici e test cutanei.

Ghiandola sottomandibolare. Un progressivo aumento di volume delle ghiandole sottomandibolari si osserva nella fibrosi cistica o per effetto di terapie anti-adrenergiche. Nella Sindrome di Sjögren raramente le ghiandole sottomandibolari sono coinvolte ed aumentate di volume.

La causa più comune di aumento di volume di una singola ghiandola sottomandibolare è la presenza di una neoplasia nella ghiandola, più raramente è correlata a patologie come la tubercolosi.

TUMORI PRIMITIVI DELLE GHIANDOLE SALIVARI

Tumori primitivi epiteliali. Un nodulo a livello di una ghiandola salivare, nel bambino, deve fare sempre sospettare una neoplasia. Solo occasionalmente si riscontrano cisti congenite, granulomi o linfoadenopatie reattive. La diagnosi è posta mediante l'anamnesi, l'esame obiettivo e l'ecografia con agoaspirato. Una neoformazione di consistenza duro-lignea, fissa rispetto ai piani profondi e con interessamento del nervo faciale, è indicativa per un tumore maligno. L'ecografia con agoaspirato permette, non solo di valutare le dimensioni della neoplasia e i suoi rapporti con la ghiandola, ma anche di porre diagnosi istologica. Questa è particolarmente importante perché le neoplasie benigne non hanno nel bambino indicazioni chirurgiche. Al contrario per le neoplasie a basso e alto grado di malignità è indicata la scialoadenectomia totale con conservazione del nervo faciale [15]. All'inizio dell'atto chirurgico deve essere effettuata una biopsia incisionale in estemporanea. Il sacrificio del nervo faciale per la ghiandola parotide, deve essere riservato ai casi con infiltratazione del nervo. Inoltre nelle neoplasie maligne è indicato anche lo svuotamento laterocervicale e la radioterapia post-operatoria. Al contrario non è dimostrata per questi tumori l'efficacia della chemioterapia [11].

Emangioma e linfangioma. L'emangioma non ha indicazioni chirurgiche, poiché spesso regredisce spontaneamente e l'exeresi presenta talora delle difficoltà conseguenti a copiosi sanguinamenti. Bisogna tener conto poi delle frequenti complicanze, tra cui la paralisi del nervo faciale, la possibilità di recidiva o persistenza del tumore. Pertanto si deve riservare la chirurgia ai casi "complicati" per una rapida crescita della neoplasia, per infezioni o emorragie.

Il linfangioma tende a crescere lentamente e progressivamente fino ad arrivare a comprimere il faringe, provocando difficoltà alla respirazione e/o all'alimentazione del bambino.

L'aspirazione con ago sottile del contenuto del linfangioma è sconsigliata perché espone il paziente a pericolose infezioni, mentre è indicata l'exeresi chirurgica con risparmio delle strutture nervose. In caso di linfangioma della ghiandola parotide, è sufficiente una resezione anche solo parziale della neoplasia, con conservazione del nervo faciale, per ridurre i sintomi da compressione.

APPROCCIO CHIRURGICO

Gli interventi effettuabili sulle ghiandole salivari, dal più conservativo al più radicale sono:

· **Enucleazione**: prevede la semplice asportazione del tumore, identificando quale piano di clivaggio la capsula della neoplasia.

· **Enucleoresezione**: sovrapponibile al precedente, con la sola variante dell'estensione più ampia dell'exeresi a comprendere circa 1 cm di tessuto ghiandolare sano circostante la neoplasia.

· **Parotidectomia superficiale**: prevede l'asportazione in blocco del lobo superficiale, sovraneurale, della ghiandola parotide. Questo intervento consente l'asportazione di circa il 90% del tessuto ghiandolare.

·**Parotidectomia totale**: consiste nell'asportazione di tutta la parotide con conservazione o meno del nervo faciale.

Nel caso di tumori benigni, come il linfangioma, è indicata la semplice enucleazione, mentre per i tumori maligni è necessario eseguire la parotidectomia totale.

Nel caso dell'enucleazione l'incisione cutanea dipende dalla sede e dalle dimensioni del tumore. Se possibile l'incisione del tegumento dovrebbe essere *occulta* anche se distante dalla massa da asportare, seguita poi dal ribaltamento anteriore del lembo cutaneo, piuttosto che *visibile* al di sopra del tumore. Si deve considerare anche che l'incisione cutanea "a baionetta" secondo Redon, con il confezionamento del lembo anteriore, permette di rispettare con sicurezza tutte le diramazioni del nervo faciale. Una sezione del tegumento condotta anteriormente a quella di Redon potrebbe causare una lacerazione dei rami terminali del nervo faciale. Una volta scollato il lembo di cute, sottocute e grasso perighiandolare, il tumore viene progressivamente circoscritto e enucleato, tenendo conto che le diramazioni del nervo faciale possano essere dislocate e superficializzate dalla massa tumorale. La dissezione dovrebbe essere effettuata con "mosquito" e forbici a punta smussa, l'emostasi eseguita mediante il coagulatore bipolare. È consigliabile realizzare l'enucleazione con lenti a 3-4 ingrandimenti o con microscopio. La breccia ghiandolare deve essere riparata con punti di sutura (3 o 4 zeri) a lento riassorbimento, per ridurre al minimo, nel decorso post-operatorio, la raccolta di saliva extra-parenchimale. L'intervento si conclude con il posizionamento di un drenaggio e la sutura del lembo cutaneo.

Nel decorso post-operatorio può essere utile applicare cerotti a cessione di scopolamina per ridurre il rischio di formazione di fistole salivari.

La complicanza principale è rappresentata da una lesione accidentale del tronco principale del nervo faciale o di una sua diramazione. Se la lesione riguarda il tronco o la branca superiore del faciale, è indicata, soprattutto nel bambino, la riesplorazione del campo e la riparazione dei monconi terminali mediante tecnica microchirurgica.

La complicanza a distanza più temibile è la raccolta di saliva in sede extraghiandolare e la formazione di una fistola salivare. In questo caso si procederà ad una terapia con atropina o scopolamina e a giornaliere medicazioni compressive.

Nel caso della parotidectomia totale la sezione cutanea consigliata è il taglio "a baionetta" di Rendon, seguito poi dal confezionamento del lembo di cute, sottocute e grasso perighiandolare. Si procede, quindi, all'identificazione del muscolo sternocleidomastoideo posteriormente alla ghiandola parotide ed in profondità del ventre posteriore del muscolo digastrico. Quest'ultimo deve

essere scollato dalla parotide in alto fino alla fossetta digastrica della parotide. Superficialmente al muscolo sternocleidomastoideo può essere repertato il nervo grande auricolare, sensitivo, destinato alla parotide e al padiglione auricolare. Questo nervo viene in genere sacrificato per migliorare l'accesso chirurgico al nervo faciale. Si procede al distacco della ghiandola dal contorno del condotto uditivo esterno cartilagineo. L'apofisi cartilaginea antero-inferiore del condotto uditivo ("pointer"), indica la direzione per la ricerca del tronco principale del nervo. Subito al di sopra del tronco principale del nervo faciale viene repertata l'arteria stilo-mastoidea, definita arteria sentinella. Una volta identificato il tronco principale del nervo faciale, si procede all'identificazione delle sue diramazioni e all'asportazione della ghiandola mediante la creazione di "tunnel" nel tessuto salivare. Nel caso di infiltrazione neoplastica del nervo faciale si dovrebbe procedere al sacrificio, in blocco con il tumore, del tratto neurale coinvolto.

L'intervento è completato con il posizionamento di un drenaggio e la sutura del lembo.

La *complicanza principale* della parotidectomia totale è la lesione del nervo faciale, sia essa volontaria per l'infiltrazione tumorale, sia involontaria. In questo caso si può procedere alla riparazione del nervo mediante grafting autoplastico, utilizzando il nervo grande auricolare mediante tecnica microchirurgica. Altra complicanza non infrequente è la comparsa di un'emorragia nelle ore successive all'intervento che richiede la riesplorazione del campo, con l'emostasi del vaso sanguinante.

INDICAZIONI ALLO SVUOTAMENTO LATEROCERVICALE

I fattori predittivi per lo sviluppo di metastasi laterocervicali in caso di tumori delle ghiandole salivari sono [9, 3]:

· la classe di T avanzata,
· l'interessamento del nervo faciale,
· il tipo istologico
o carcinoma dei dotti salivari,
o carcinoma epidermoide,
o adenocarcinoma,
o carcinoma mucoepidermoide ad alto gra do di malignità,
· l'alto grading istologico,
· l'invasione dei linfatici intraparotidei.

Nel caso di metastasi laterocervicali clinicamente o radiologicamente evidenti (N+) dovrebbe essere effettuato uno svuotamento laterocervicale, seguito da radioterapia postoperatoria [17].

Nel caso di assenza di linfoadenopatie clinicamente o radiologicamente evidenie (collo clinicamente N0), le indicazioni al trattamento sono [9]:

· tumore primitivo di alto grado istologico,
· dimensioni del tumore primitivo superiori a 4 cm,
· paralisi del nervo faciale,
· invasione dei linfatici intraparotidei,
· estensione extraparotidea del tumore.

In quest'ultimo caso si dovrebbe procedere ad un'asportazione di tutti i livelli linfonodali dal I al V, con conservazione del muscolo sternocleidomastoideo, della vena giugulare e del nervo accessorio spinale (svuotamento radicale modificato tipo III) [10], oppure alla sola radioterapia [17]. Nel caso di collo clinicamente e radiologicamente N0, con tumore primitivo <4cm di diametro massimo (T1-T2), a basso grado di malignità, senza segni clinici o patologici di estensione locale, non è indicata alcuna terapia sui linfonodi laterocervicali, ma solo un accurato controllo nel follow-up [17].

INDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

Le indicazioni alla radioterapia post-operatoria nelle neoplasie maligne delle ghiandole salivari sono[10]:

· margini di resezione chirurgica positivi,
· tumore uguale o più grande di 4 cm,

· alto grado istologico,
· istologia di carcinoma adenoido-cistico,
· invasione perineurale,
· invasione dei linfatici intraparotidei,
· estensione extraghiandolare,
· recidiva neoplastica,
· tumore del lobo profondo della parotide.

Bibliografia

1. Ali bafaqeeh S. Complicated neonatal submandibolare suppurative sialoadenitis. Int J Pediatr Otolaryngol 1998; 44: 267-271.

2. Al-Khafaji BM, Nestok BR, Katz RL. Fine-Needle Aspiration of 154 Parotid Masses with Histologic Correlation. Cancer (Cancer Cytopathol) 1998;84:153–9.

3. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, Friedlander Klar H, Fass DE, Zelefsky Mj. The indication for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. Cancer 1992; 69: 615-9.

4. Barbero G, Sibinga M. Enlargement of the submaxillary salivary gland in cystic fibrosis. Pediatrics 1962; 29: 788.

5. Boccato P, Altavilla G, Blandamura S. Fine needle aspiration biopsy of salivary gland lesions. A reappraisal of pitfalls and problems. Acta Cytol 1998 Jul-Aug;42(4):888-98.

6. Bull PD. Salivary gland neoplasia in childhood. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1999; 49: S235-8.

7. Caccamese JF Jr, Ord RA. Paediatric mucoepidermoid carcinoma of the palate. Int J Oral Maxillofac Surg 2002 Apr;31(2):136-9.

8. Claros P, Dominte G, Claros A, Castillo M, Cardesa A, Claros A. Parotid gland mucoepidermoid carcinoma in a 4-year-old child. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2002 Mar 15;63(1):67-72.

9. Frankenthaler RA, Byers RM, Luna MA, Callender DL, Wolf P, Goepfert H. predicting occult lymph node metastasis in parotid cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 517-20.

10. Frankenthaler RA. Factor that predict for neck metastes and their treatment. In McGurk M. and Renehan A.G. Controversies in the management of salivary gland disease. Oxford University Press, New York 2001.

11. Frankenthaler RA. The role of radiotherapy in the management of salivary gland cancer. In McGurk M. and Renehan A.G. Controversies in the management of salivary gland disease. Oxford University Press, New York 2001.

12. Garavello W, Romagnoli M, Somigliana E, Zorloni C, Sordo L, gainni RM. The intriguing association between prematurity and neonatal isolated submandibular suppurative sialoadenitis. Int J Pediatr Otolaryngol 2002; 62: 41-44.

13. Kaiser D, Schoni M, Drack E. Anionen und lationen ausascheiduing per parotis in abhangigkeit von der fliessrate bei mukoviszidose patienten und gesunden. Hel Paediatr Acta 1974; 29: 145.

14. Luna MA, Batsakis JG, El-Naggar AK. Salivary gland tumors in children. Ann Otol Rhinol Laryngol 1991; 100: 869-871.

15. Manifold DK, Thomas JM. Parotidectomy in childhood—with a review of the literature. Eur J Surg Oncol 1994 Oct;20(5):549-52.

16. Modlin JF. Current status of mumps in the United States. Infection 1975; 132: 106.

17. Molinari R. Basi Scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per i tumori epitelialli della testa e del collo. Consiglio Nazionale Ricerche, 1999.

18. Myer C, Cotton RT. Salivary gland disease in children: a review. Part 1. acquired non-neoplastic disease. Clin Pediatric 1986; 25: 314.

19. Ribeiro Kde C, Kowalski LP, Saba LM, de Camargo B. Epithelial salivary glands neoplasms in children and adolescents: a forty-four-year experience. Med Pediatr Oncol 2002; 39: 594-600.

20. Schroder U, Eckel HE, Rasche V, Arnold G, Ortmann M, Stennert E. Value of fine needle puncture cytology in neoplasms of the parotid gland. HNO 2000 Jun;48(6):421-9.

21. Schuller DE, Mccabe BF. Salivary gland neoplasms in children . otolaryngol Clin North Am 1977; 10:399.

22. Subhani M, monte DC, Roche P, Parton L. Isolated bilateral submandibular abscess in a preterm infant: a case report. Int J Pediatr Otolaryngol 1999; 51: 47-50.

23. Townsend GL, Morimoto AM, Kralemann H. Management of scialorreha in mentally retarded patients by trans-tympanic neurectomy. Mayo Clin Proc 1973; 48: 776.

24. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjogren’s Syndrome. Classification criteria for Sjogren’s syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002; 61: 554-8.

25. Walterhouse DO,. Pappo AS, Scott Baker K, Parham DM, Anderson JR, Donaldson SS, Paidas CN, Womer RB, Crist WM. Rhabdomyosarcoma of the Parotid Region Occurring in Childhood and Adolescence. Cancer 2001;92:3135–46

26. Wilkie TF, Brody GS. The surgical treatment of drooling. A ten year review. Plast Reconstr Surg 1977; 59: 791.

27. Work WP. Newer conpepts of first branchial cleft defects. Laringoscope 1972; 82: 1581.

28. Zollar LM, Mufson MA. Acute parotitis associated with parainfluenza 3 virus infection. Am J Dis child 1970; 119: 147.

Capitolo 26

Patologia ortopedica del collo

V. Consoli, M. Rosati, C. Lioci, M. Scaglione, M. Dòmini

Le tumefazioni del collo in età pediatrica di interesse chirurgico possono essere di natura displastica congenita, infiammatoria o neoplastica. Di maggior interesse per l'ortopedico è sicuramente il torcicollo.

IL TORCICOLLO

Il torcicollo è una deformità caratterizzata da una inclinazione laterale permanente del capo. Rappresenta la deformità congenita più frequente dopo il piede torto e nel 20 % dei casi presenta associazione con la displasia congenita dell'anca.

Il torcicollo viene distinto, in rapporto alla sua origine, in torcicollo osseo congenito, torcicollo miogeno ostetrico e torcicollo acquisito

Il torcicollo osseo congenito è conseguente a anomalie morfologiche della colonna vertebrale, come l'emispondilia (emivertebra o vertebra a cuneo) o conseguente a anomalie numeriche della colonna vertebrale, come sinostosi congenite (ad es. la fusione atlanto-occipitale). Ci sono poi alcune sindromi malformative, come la sindrome di Klippel-Feil, in cui si associano sinostosi cervicali, emispondili, schisi dell'arco vertebrale posteriore e deviazione scoliotica. In questa sindrome si ha un collo corto per riduzione dell'altezza del segmento cervicale con la testa che sembra appoggiarsi sulle spalle. Il quadro clinico inoltre si caratterizza per l'inserzione bassa del cuoio capelluto sulla nuca, rigidità dei movimenti del capo, torcicollo ed asimmetria facciale (Fig. 1.26). In alcuni casi si associa ad una elevazione congenita della scapola, che isolata prende il nome di morbo di Sprengel.

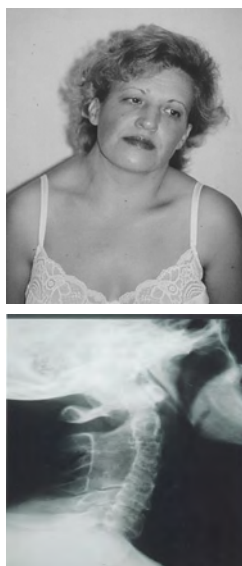



Figura 1.26. *GM, 43 anni, paziente affetta da S. di Klippel Feil, non trattata chirurgicamente. a) quadro clinico caratteristico, con collo corto, attaccatura bassa dei capelli e delle orecchie, rigidità del tratto cervicale, b)quadro radiografico con sinostosi multiple al tratto cervicale*.

***Figure 2 a e b.26**. Torcicollo miogeno, a e b) atteggiamento del collo e deformazione del volto.*

***Figure 3 a, b, c.26**. Torcicollo miogeno, a) pre- e b) post-operatorio.*

Per diagnosticare il torcicollo congenito osseo è indispensabile un esame radiologico cervicale. E' raramente evidenziabile clinicamente alla nascita, e presenta una evoluzione progressiva fino a 10-20 anni. Eccezionale è l'indicazione chirurgica, in quanto è più prudente aspettare la fine dell'accrescimento per non interferire sullo sviluppo osseo, ma anche a fine accrescimento raramente vi è indicazione all'intervento.

Il torcicollo miogeno ostetrico rappresenta la forma più comune di torcicollo ed è caratterizzata da una retrazione del muscolo sternocleido-mastoideo, quasi esclusivamente monolaterale (Figg.2,3,4,5,6.26).

Nel determinismo di questa patologia sono ipotizzate diverse teorie, anche se è da ritenersi molto probabile una eziologia multifattoriale.

La teoria più accreditata è quella secondo la quale, in occasione del parto si verifichi un trauma a carico del muscolo, provocando una lacerazione con ematoma, una ben visibile tumefazione, seguita poi dalla retrazione fibrotica muscolare. Spesso infatti (circa 60 % dei casi) il torcicollo miogeno congenito fa seguito ad un parto distocico, e lo si osserva con un' alta incidenza tra i nati in parti con presentazioni podaliche, mentre presenta una bassa incidenza nei paesi in cui è maggiore il ricorso al parto cesareo: per questo motivo anche in Italia la sua incidenza è decisamente diminuita negli ultimi 20 anni.

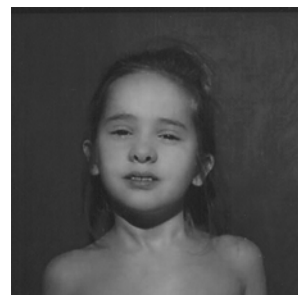



***Figura 4.26**. SG, 7 anni. Quadro di torcicollo miogeno da retrazione del capo sternale del muscolo sternocleidomastoideo di sinistra.*

***Figura 5.26**. MM, 14 anni. Caso inveterato, non trattato di torcicollo miogeno. Col tempo il cranio ed il volto si sono sviluppati in maniera asimmettrica, disarmonica.*

Un' altra teoria sostiene che alla base di questa patologia ci sia una ischemia muscolare per compressione sull'arteria sternocleidomastoidea a seguito di una forte inclinazione e rotazione esterna del capo. Le alterazioni patologiche a carico del muscolo sarebbero così molto simili a quelle riscontrate nella sindrome di Volkmann degli arti.

Alcuni casi di torcicollo miogeno, presenti in bambini nati da parto eutocico, casi di associazione con la lussazione congenita dell'anca e casi di eredo-familiaretà depongono a favore di una teoria endouterina, secondo la quale la deformità conseguirebbe ad un' alterazione embrionaria o fetale con malposizione fetale.

Infine, la teoria infiammatoria riterrebbe che una infezione od un trauma durante il parto possano determinare una miosite interstiziale a carico del muscolo.

Clinicamente si rileva una tumefazione simil-tumorale, soprattutto sul capo sternale del muscolo sterno-cleido-mastoideo, presente fin dalla nascita o che si evidenzia nei primi mesi di vita. All'esame istologico risulta essere costituita da fibroblasti e fibre collagene neoformate, con disorganizzazione delle guaine endomisiali.

La deformità si palesa con una flessione laterale della testa sulla spalla e rotazione della testa verso la spalla opposta. E' presente una tumefazione del muscolo, che compare circa 10 giorni dopo la nascita, dolente, inizialmente fluttuante, poi di consistenza duro-elastica ed infine fibrosa. Nell'arco di circa 7 mesi, la tumefazione scompare lasciando una retrazione muscolare. Se prevale la retrazione del capo sternale la testa assume maggiormente l'atteggiamento di rotazione, se invece prevale la retrazione del capo clavicolare la testa è maggiormente inclinata piuttosto che ruotata (Figg. 2,3,4,5,6.26).

E' presente una limitazione funzionale ad eseguire i movimenti che si oppongono alla contrattura muscolare, mentre sono liberi i movimenti di flesso-estensione del capo, solo occasionalmente è presente una limitazione della flessione anteriore.

Il torcicollo miogeno non trattato nei tempi dovuti può associarsi ad asimmetria cranio-facciale con emiatrofia della faccia e del cranio dal lato della retrazione muscolare ("cranioplegia" o scoliosi facciale) (Fig. 5.26).

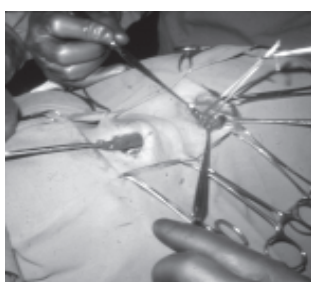
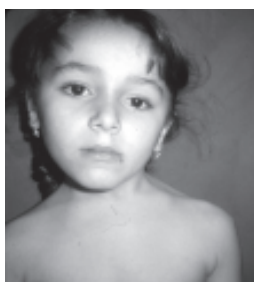



***Figure 3 a, b, c.26**. Torcicollo miogeno, a) atteggiamento del collo, b e c) immagine intraoperatoria e a fine intervento.*

In questo caso la patologia assume una prognosi più sfavorevole.

L'asimmetria cranio facciale sul piano frontale viene rilevata osservando l'angolo formato dalla linea passante per la rima labiale con quella passante per la rima bioculare. Queste due linee normalmente sono parallele, nel torcicollo miogeno, invece, risultano convergenti verso il lato della deformità. Sul piano sagittale l'asimmetria si rileva misurando l'angolo formato tra le linee che uniscono il trago con la commessura palpebrale e con la commessura labiale.

Il torcicollo miogeno si associa inoltre a scoliosi cervicale con frequenti curve di compenso dorsali.

La diagnosi è spesso misconosciuta fino all'età in cui sono più evidenti le deformità (in media 5 anni di età) in quanto la tumefazione iniziale a carico del muscolo non è sempre evidente. Nelle forme conclamate la diagnosi è agevole senza ricorrere ad indagini strumentali. In fase precoce può essere utile un esame ecografico per evidenziare l'ematoma a carico del muscolo sterno-cleido-mastoideo. L'esame radiografico del rachide cervicale si esegue invece per fare diagnosi differenziale con il torcicollo congenito osseo.

Il trattamento del torcicollo congenito miogeno nel primo anno di vita consiste nell'evitare o ridurre la fibrosi e la retrazione muscolare. Sono consigliate manipolazioni che facilitino la distensione del muscolo e che si oppongano alla retrazione muscolare. A questo si associano collari ortopedici e docce correttive, che mantengano il capo in atteggiamento di ipercorrezione.

Nei casi in cui il trattamento conservativo non dia risultati soddisfacenti è indicato il trattamento chirurgico. La deformità è evolutiva tendendo a peggiorare nel corso degli anni, per cui è necessario un approccio chirurgico prima dei 2 anni.

L'intervento chirurgico consiste nella sezione delle inserzioni muscolari sia mastoidea che sternale e clavicolare. Nei casi di lieve entità può essere sufficiente la teno-miotomia di un solo capo d'inserzione, ma è preferibile in ogni caso sezionare i tre capi (figg 6.26). E' possibile eseguire anche una plastica a Z di allungamento muscolare associata o meno a sezione del capo clavicolare, ma si tratta di una tecnica poco seguita, mai utilizzata presso la nostra scuola. Dopo la sezione chirurgica si procede alla confezione di un collare di Schanz in posizione opposta alla deformità, per 2 settimane. Successivamente si procede alla confezione di una minerva gessata in posizione opposta alla deformità, sia in flessione che in rotazione, apparecchio che verrà mantenuto per trenta giorni. Alla sua rimozione segue un periodo di manipolazioni correttive ed esercizi di fisioterapia. Il trattamento chirurgico dà buoni risultati nella maggior parte dei casi trattati, con percentuali di successo che diminuiscono con l'aumentare dell'età del paziente. Nella diagnosi, come accennato, è importante escludere forme di torcicollo acquisito. Sono infatti numerose le cause che possono determinare atteggiamenti viziati, per esempio miositi, flogosi muscolari secondarie a linfoadenopatie, patologie vertebrali secondarie, come traumi vertebrali, rachitismo, artriti reumatiche, spondiliti cervicali o tumori vertebrali.

Difetti visivi, come strabismo o astigmatismo, possono portare il capo ad assumere atteggiamenti viziati nel tentativo di correzione del difetto ottico e portare il proprio angolo visivo perfettamente orizzontale. In questo caso si parla di torcicollo oculare e la diagnosi si pone facilmente bendando l'occhio strabico: il paziente porrà il capo perfettamente orizzontale una volta escluso l'occhio malato dalla visione, utilizzando il solo occhio sano.

Altre cause possono essere rappresentate da patologie tiroidee, voluminosi gozzi, adeniti cervicali, otiti medie, mastoiditi o labirintiti. Infine patologie nervose come emiparesi, patologie del sistema extrapiramidale, epilessia, spasmi, nevralgie, psicosi o isterismi possono essere chiamati in causa nella diagnosi differenziale.

INFEZIONI OSTEOARTICOLARI

Altra importante causa di tumefazione del collo, può essere rappresentata da una estensione del processo infettivo di una spondilite tubercolare localizzata alle vertebre cervicali. L'interessamento del rachide vertebrale rappresenta la prima sede colpita nel quadro della tubercolosi osteo-articolare, seguita dall'anca e dal ginocchio.

L'età più colpita risulta essere tra i 10 e i 40 anni, e nei bambini è più frequentemente coinvolta la sede cervico-dorsale, rispetto a quella lombare, che invece interessa prevalentemente l'età adulta. E' frequente il coinvolgimento di due vertebre contigue, solitamente per diffusione ematogena del bacillo di Koch da focolai linfoghiandolari o viscerali, che colonizza inizialmente la spongiosa ossea, diffondendo al disco intervetrebrale e da qui alla vertebra contigua. Come conseguenza della distruzione del disco ed erosione della spongiosa, si verifica una riduzione intersomatica ed una deformità vertebrale, solitamente a cuneo, con la formazione del così detto "gibbo spondilitico", rappresentato da una cifosi a piccolo raggio.

In questa sede è possibile la formazione di ascessi freddi , dai quali si fanno strada tramiti fistolosi che dalle vertebre cervicali, attraverso punti di minor resistenza, si localizzano più frequentemente in sede retrofaringea e sopraclaveare. Tipicamente il corredo sintomatologico è caratterizzato da rigidità del rachide cervicale, dolore in regione nucale, continuo e gravativo, dolorabilità alla digitopressione a livello delle apofisi spinose e dei metameri interessati, associati ad un quadro di cervico-brachialgia.

Radiologicamente è evidenziabile, specie nei bambini, la riduzione dello spazio intersomatico, osteoporosi diffusa, riduzione o scomparsa della fisiologica lordosi cervicale, aree di osteolisi e deformazione a cuneo a carico del corpo vertebrale interessato.

Si associa inoltre a tumefazione ed addensamento delle parti molli sia in sede paravertebrale, retrofaringea che laterocervicale, obiettivabili clinicamente.

Nei casi più gravi si hanno disturbi neurologici, fino a quadri di tetraplegia o paraplegia per edema dello spazio epidurale e compressione diretta del midollo da parte dell'ascesso o del corpo vertebrale deformato.

La terapia nel periodo di acuzie si basa sull'immobilizzazione con Minerva gessata del segmento interessato associato ad adeguata terapia antibiotica.

Il trattamento chirurgico è indicato per lo svuotamento ed il drenaggio dei tramiti dei focolai tubercolari.

Bibliografia

1· Andreacchino A. Alterazioni scheletriche della clavicola nel torcicollo miogeno, Minerva Ortopedica, 1988, 39,89

2· Botola A. Surgical treatment of Klippel- Feil sindrome, Journal of bone and joint surgery 38B, 440.

3· Campanacci M. Clinica Ortopedica, Ed Patron, 1993.

4· Canale G., Congenital muscolar torticollis, a long termfollow-up, J.Bone Joint Surgery, 1982 64°, 810

5· Canepa G. Malattie di origine ostetrica, Osteopatologia infantile, Piccin Ed. 1996.

6· Canepa G., Stella G., Trattato di ortopedia pediatrica, Ed Piccin.

7· Chandler F., Altenberg A. Congenital muscolar torticollis, Journal of the American Medical Association, 125, 476810· Coventry M, Harris L. Congenital musolar torticollis in inancy, Journal of Bone and Joint Surgery, 41A, 815.

8· Geri A. Sul trattamento del torcicollo in età pediatrica, Atti Sotimi, 1982,43,7

9· Hulber ., Congenital torticollis, Journal of bone ed Joint Surgery, 32B, 50.

10· Mancini A., Morlacchi C., Clinica ortopedica, Ed Piccin 1995

11· Nanni A, Lesioni ostetriche dello scheletro, De Sanctis N. Ortopedia e traumatologia pediatrica, Ed Aulo Gaggi, 1996.

12· Mcdonald D., Sternomastoid tumour and muscolar torticollis, Journal of Bone and Joint Surgery 51B, 432.

13· Middleton D., The pathology of congenital torticollis, British Journal of Surgery, 18, 1988

14· Sharrard W., Ortopedia e traumatologia pediatrica, Verduci editore 1975.

Capitolo 27

Tumefazioni del collo di interesse neurochirurgico

A. Iannelli, G. Lupi

In età pediatrica le tumefazioni del collo raramente riconoscono come loro causa patologie di pertinenza del neurochirurgo. Le lesioni di interesse chirurgico, in questa sede, sono di solito di origine neoplastica o malformativa. Data la molteplicità delle strutture coinvolte e la necessità di preservare la funzione di ognuna di queste, le procedure diagnostiche e la programmazione terapeutica devono obbligatoriamente essere dettagliate. Le strutture nervose della regione da cui le lesioni possono originare sono quelle del canale spinale (del segmento cervicale), e le strutture del sistema nervoso periferico quali il plesso brachiale e i nervi periferici. Per manifestarsi con tumefazioni apprezzabili clinicamente, queste lesioni devono raggiungere dimensioni ragguardevoli, interessando spesso più distretti anatomici; per questo motivo è frequentemente necessaria una stretta collaborazione fra neurochirurgo e chirurgo pediatrico per ottenere i migliori risultati terapeutici[7].

TUMORI CHE COINVOLGONO LO SPAZIO INTRASPINALE

L'estensione extraspinale di un tumore intrarachideo che raggiunga dimensioni tali da determinare una tumefazione al collo è eventualità rara ma possibile; sono in genere tumori extramidollari che fuoriescono attraverso i forami spinali, o, molto più raramente, attraverso l'erosione di alcune componenti di vertebre cervicali. La strada inversa, vale a dire il coinvolgimento dello spazio intrarachideo da parte di un tumore extravertebrale, è nella regione cervicale eventualità meno frequente rispetto agli altri distretti; tumori neurogeni paravertebrali (neuroblastomi, ganglioneuromi), che con una certa frequenza invadono gli spazi intraspinali (nel 14% dei casi secondo Payne), sono localizzati in altri segmenti vertebrali[7].

I tumori che più frequentemente possono dare un rigonfiamento al collo sono neurinomi, neurofibromi e sarcomi. L'associazione con la neurofibromatosi è abbastanza tipica per i neurinomi e soprattutto per i neurofibromi nelle età pediatriche; in questi bambini occorre sempre sospettare la presenza di lesioni multiple che coinvolgano la spina, le strutture intracraniche, il sistema nervoso periferico. La forma di neurofibromatosi più frequentemente interessata è la tipo I, malattia genetica autosomica dominante, per le cui caratteristiche cliniche si rimanda alla voce

Figura 2.27. *La radiografia standard del rachide cervicale evidenzia l'allargamento dei forami di coniugazione ed una cifosi secondaria alla presenza di un neurofibroma a clessidra.*

bibliografica[22]. Neurinomi e neurofibromi possono essere anche la manifestazione del tipo II, in cui le classiche macchie caffè-latte sono più raramente presenti[21]; una neurofibromatosi tipo II dovrebbe essere sospettata nei bambini che presentino almeno due delle seguenti lesioni: meningiomi, gliomi, neuromi, opacità lenticolare subcapsulare [13].

I sarcomi possono nascere dai tessuti molli paravertebrali, dagli stessi nervi periferici, e dalle strutture ossee e cartilaginee della spina; tuttavia non sempre è possibile riconoscere la precisa origine della neoplasia, perché essa appare spesso istologicamente indifferenziata. I neurinomi e neurofibromi nascono dalle radici dorsali dei nervi spinali; il tumore invade non solo lo spazio intrarachideo, ma, seguendo le radici nervose, occupa i forami di coniugazione vertebrali e prosegue fino a coinvolgere il plesso brachiale e le strutture del collo. Questo comportamento aggressivo è osservato più frequentemente in caso di neurofibromi e sarcomi.

SINTOMATOLOGIA

Un dolore a distribuzione radicolare, spesso associato a rigidità della colonna cervicale, è il sintomo d'esordio più frequente; la progressione della sintomatologia può essere relativamente rapida, con comparsa di deficit neurologici e sviluppo di una tumefazione sottocutanea di diversa consistenza a seconda della lesione sottostante. Infatti la massa può essere dura e rispettare il piano sottocutaneo nei casi di neurinoma, può avere una consistenza più morbida in presenza di formazioni cistiche o pseudocistiche come in alcuni neurofibromi, oppure può infiltrare i piani sottocutanei ed avere consistenza varia come nel sarcoma.

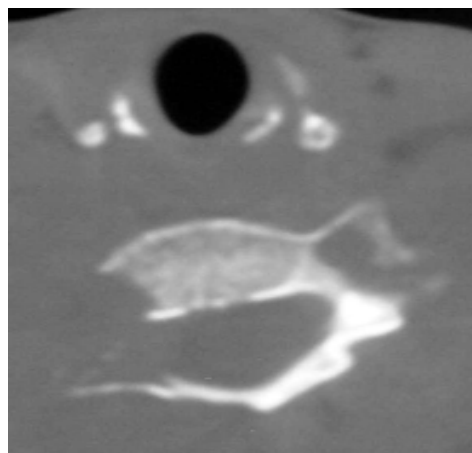



Figura 3.27*. TC rachide cervicale, erosione vertebrale di sarcoma al collo.*

DIAGNOSI

Una semplice radiografia del rachide cervicale può evidenziare un assottigliamento dei peduncoli vertebrali e un profilo concavo ("scalloping") del margine posteriore dei corpi vertebrali. L'allargamento dei forami intervertebrali è la regola. L'evidenza di scoliosi e cifoscoliosi non è evenienza rara (fig. 1). Gli esami neuroradiologici sono comunque insostituibili per una precisa diagnosi topografica. La risonanza magnetica nucleare, integrata dalla somministrazione di mezzo di contrasto, può ben delineare la massa tumorale. La lesione, isointensa nelle immagini pesate in T1 ed iperintensa nelle sequenze T2, presenta una marcata impregnazione dopo somministrazione di mezzo di contrasto. In particolare le immagini T2 pesate consentono di ben visualizzare i rapporti con il midollo spinale ("effetto mielografico") permettendo di programmare al meglio la strategia chirurgi-

Figura 3.27. *TC rachide cervicale, neurofibroma plurilobato con aree necrotiche.*

ca. La tomografia assiale computerizzata, eventualmente con ricostruzione 3D, ha una minore definizione per i tessuti molli, ma trova l'indicazione principale nello studio delle alterazioni ossee (fig. 2). La presenza di aree ipodense alla TC o di disomogenea intensità alla RMN o alla TC sono indicative di zone necrotiche intralesionali; la loro confluenza può determinare, in caso di sarcomi o neurofibromi maligni, la formazione di componenti cistiche o pseudocistiche (fig. 3). I rapporti anatomici tra il tumore e le importanti strutture vascolari, le arterie vertebrali soprattutto, devono essere chiariti e conosciuti dal chirurgo prima dell'intervento. Oggi lo studio angioRMN o in alcuni casi angioTC, necessario per completare l'iter diagnostico, può sostituire efficacemente la angiografia digitale a sottrazione di immagine, eliminando i rischi connessi all'invasività della metodica. La angiografia tradizionale conserva però un'indicazione in alcuni tumori francamente maligni come i sarcomi, e soprattutto quando si voglia effettuare una terapia embolizzante al fine di ridurre la ricca vascolarizzazione patologica neoplastica prima del trattamento chirurgico.

TERAPIA CHIRURGICA

Diagnosi in pazienti asintomatici sono possibili durante i periodici controlli effettuati in bambini affetti da neurofibromatosi; in questi casi è consigliabile solo un'osservazione clinica e neuroradiologica, perché molti di questi tumori crescono lentamente o rimangono stazionari. La terapia chirurgica sarà indicata quando la progressione della malattia comincerà a dare i primi sintomi clinici. La rimozione chirurgica completa è fondamentale per evitare recidive che, in pazienti pediatrici e quindi con aspettativa di vita significativamente lunga, possono verificarsi anche dopo anni dall'intervento. D'altra parte tumori che coinvolgono contemporaneamente la spina ed il compartimento sottocutaneo hanno già raggiunto dimensioni cospicue e pongono gravi problemi di ordine chirurgico. La exeresi totale deve infatti confrontarsi con la necessità di preservare le funzioni neurologiche, rispettare le strutture paraspinali, e conservare o ristabilire la stabilità vertebrale. La rimozione totale non è accettabile se comporta gravi deficit neurologici o biomeccanici. La totalità dell'exeresi, quando possibile, può richiedere più di un intervento chirurgico. Il primo tempo deve mirare a rimuovere la parte intraspinale della neoplasia. L'aggressione chirurgica della componente tumorale extraspinale, come primo trattamento, potrebbe comportare rischi di trazioni o compressioni indirette ed inavvertite sul tessuto nervoso, con conseguenti danni parenchimali e deficit neurologici. L'approccio alla parte intraspinale prevede una laminotomia che permetta di ridurre al minimo i rischi di una instabilità vertebrale postoperatoria [25]; il tumore sarà rimosso nel modo più ampio, anche con l'ausilio di una foraminotomia fino al confine con lo spazio extraspinale. La restante parte della neoplasia, localizzata tra i tessuti molli paravertebrali, richiede un approccio separato, preferibilmente da effettuarsi in collaborazione col Chirurgo Generale. Un'asportazione del tumore più ampia possibile ed in un unico tempo chirurgico può essere effettuata utilizzando approcci laterali complessi, che rispettino accuratamente l'integrità dell'arteria

vertebrale [14,26].

I neurinomi e i neurofibromi sono tumori relativamente poco vascolarizzati; per ottenere un'exeresi completa può però essere necessario sacrificare la radice posteriore del nervo spinale da cui il tumore origina. In genere questa manovra non crea esiti neurologici significativi, tuttavia, nei casi di tumori particolarmente voluminosi, la compromissione di più radici può controindicare la resezione totale, per l'inaccettabilità dei deficit neurologici che ne deriverebbero. I sarcomi possono essere invece molto vascolarizzati; in questo caso il tempo chirurgico può essere utilmente preceduto da un'embolizzazione che riduca l'apporto ematico alla neoplasia e renda meno difficoltosa l'exeresi. Data la elevata capacità infiltrante dei sarcomi, spesso la rimozione totale è impossibile, per cui è necessaria una terapia postchirurgica radiante e/o chemioterapica.

TUMORI A PARTENZA DEI NERVI PERIFERICI

I tumori che originano dai nervi periferici senza coinvolgere lo spazio intraspinale sono rari nei bambini; gli istotipi riscontrati sono gli stessi già menzionati nel paragrafo precedente, vale a dire neurinomi (schwannomi), neurofibromi, sarcomi; frequente è anche l'associazione con le neurofibromatosi. Nascono, e sono intimamente adesi alle componenti sensoriali del nervo coinvolto, e per questo la terapia chirurgica comporta un rischio rilevante per la funzione.

Il coinvolgimento del plesso brachiale è frequente specialmente quando queste lesioni hanno raggiunto dimensioni tali da manifestarsi anche con una tumefazione al collo. Spesso la tumefazione è l'unico sintomo al momento della diagnosi, specie nei casi di neurinoma; la presenza di deficit neurologici è più frequente con i neurofibromi ed i sarcomi. All'esame obiettivo la palpazione può indurre la comparsa di parestesie nel territorio di innervazione del nervo coinvolto dal tumore. La presenza di aderenze della massa ai piani cutanei e

***Figura 4.27**. Il tempo capillaro/venoso dell'angiografia mostra la vascolarizzazione propria di un neurofibroma e la compressione esercitata sulla vena giugulare.*

sottocutanei è sospetta per malignità della lesione sottostante.

Ovviamente, se si sospetta la presenza di un tumore di questo tipo, occorre ricercare i segni clinici di una possibile neurofibromatosi.

Anche in questi casi la RMN o la TC sono molto utili nel fornire informazioni sulle dimensioni del tumore e sui rapporti topografici con le strutture limitrofe; i rapporti con le strutture vascolari del collo possono essere analizzati da un'angioRMN o da un'angiografia tradizionale (fig. 4).

Per lesioni clinicamente silenti e che non presentino variazioni volumetriche nel tempo, la sola osservazione clinica è sufficiente. In presenza di lesioni in rapido accrescimento, o di una sintomatologia clinica in evoluzione, è indicata la terapia chirurgica, volta ad una resezione più completa possibile. L'asportazione di schwannomi è tecnicamente più semplice e spesso consente di rispettare la funzionalità del nervo. Per i neurofibromi il rischio operatorio è più elevato. Questi tumori possono tendere ad una degenerazione maligna, che nei pazienti con neurofibromatosi di tipo I si attesta in circa il 2% - 5% dei casi [10]. Fortunatamente nei pazienti più giovani l'incidenza di una tale evenienza sembra più bassa [11], anche se nelle lesioni a crescita rapida la malignità istologica deve comunque essere sospettata [9]. I neurofibromi con degenerazione maligna si presentano come lesioni in rapido accrescimento nel corso di mesi; deficit motori, sensoriali, e parestesie sono frequentemente riferiti e obiettivabili. Una terapia chirurgica radicale è spesso irraggiungibile, in-

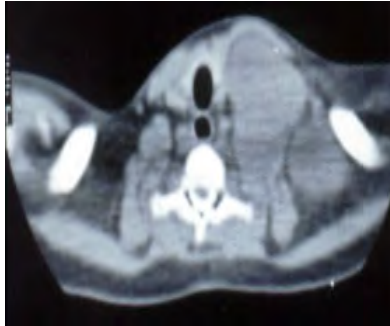



***Figura 5.27**. Neurofibroma plessiforme del plesso brachiale. La TC evidenzia una lesione plurilobulata di dimensioni notevoli, coinvolgente diverse componenti del plesso brachiale. Il m.d.c. intrarachideo dimostra l'assenza di componenti lesionali intraspinali. La tumefazione nella regione antero/laterale del collo è evidente.*

***Figura 6.27.** Angiografia selettiva dell-arteria carotide esterna, che mostra una diffusa impregnazione del paraganglioma vagale. PG paraganglioma vagale, EC carotide esterna.*

fatti anche con l'ausilio di terapie radianti o chemioterapiche, le recidive locali sono frequenti e le metastasi a distanza possibili [12].

Masse sottocutanee con gravi impatti estetici sono più frequentemente secondarie alla presenza di **neurofibromi plessiformi**, che coinvolgono cioè più fascicoli dello stesso nervo. Nascono spesso dal nervo faciale, e possono interessare il collo se raggiungono dimensioni significative. Rispetto agli altri neurofibromi, sono più vascolarizzati, per cui durante l'intervento chirurgico perdite ematiche rilevanti sono possibili. L'estensione che queste neoplasie possono raggiungere (fig. 5), e il coinvolgimento di più zone anatomiche rendono spesso necessaria la collaborazione di più Specialisti (Neurochirurgo, Chirurgo Pediatrico, Chirurgo Maxillofacciale, Otorinolaringoiatra). Il rischio operatorio per la funzione del nervo è comunque molto alta [9]. Se però il tumore coinvolge rami o nervi sensoriali la cui funzione può essere sacrificata senza gravi deficit, l'asportazione può essere completa.

Per la diagnosi differenziale, tra le varie ipotesi occorre ricordare una patologia ancora più rara. I chemodectomi del glomo carotideo ed i paragangliomi del glomo vagale (che nascono dal perinevrio del nervo vago) possono presentarsi anche nella popolazione pediatrica, soprattutto nei casi in cui la loro origine riconosce chiare cause genetiche [3]. Questi tumori, generalmente di natura benigna e a lenta evoluzione, originano dai gangli parasimpatici o dai resti della cresta neurale. I paragangliomi sono generalmente non secernenti pur facendo parte delle neoplasie neuro-endocrine, e talora si presentano in associazione a tumori surrenalici e fistole artero/venose durali. La forma familiare è associata alla presenza di anomalie cromosomiche 11q23 [24]. In genere benigni, in alcuni casi i paragangliomi presentano un comportamento clinico maligno, difficilmente prevedibile anche con lo studio istologico [4].

La sintomatologia è frequentemente costituita dalla comparsa della tumefazione al collo per la presenza di una massa laterocervicale, non dolente e priva di pulsazione, permettendo una prima diagnosi differenziale con aneurismi o pseudoaneurismi degli assi carotidei. La sintomatologia di esordio è data dalla disfagia e disfonia, presenti nelle forme più avanzate, da compressione tracheale e del nervo laringeo ricorrente. Più raramente i paragangliomi possono comportare disturbi metabolici ed endocrinologici per la produzione di catecolamine, serotonina, istamina,

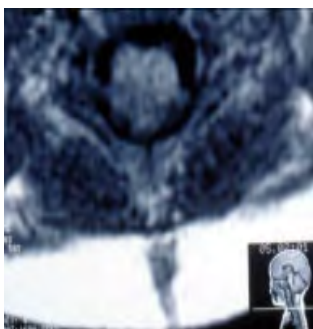



Figura 7.27. *Immagine assiale RM che dimostra il tramite fistoloso del seno dermico.*

Figura 8.27. *Estremo cutaneo di un seno dermico cervicale con dermoide sottocutaneo.*

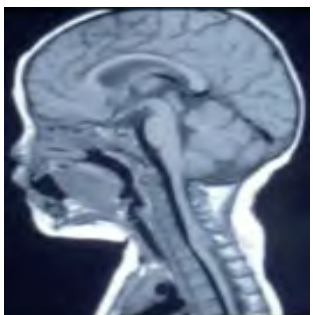



Figura 9.27. *La RM evidenzia la parte intrarachidea della malformazione e la tumefazione nella regione posteriore del collo.*

callicreina e bradichinina con conseguente ipotensione profonda e bradicardia, fino allo shock. Recentemente è stata documentata anche la produzione di colecistochinina con conseguente ileo paralitico postoperatorio.

La RMN del collo è l'esame di prima scelta, fornendo precise informazioni sulle dimensioni, localizzazioni, e relazioni spaziali della neoplasia con le vicine strutture, specie neurovascolari, della regione. Una TC potrà fornire invece maggiori dettagli su possibili compromissioni ossee secondarie alla crescita tumorale. In preparazione della terapia chirurgica uno studio angiografico (fig. 6.27) si impone per analizzare la vascolarizzazione propria del tumore, le sue afferenze, la possibilità di utilizzare un'embolizzazione pre-chirurgica, e l'esecuzione di un test di occlusione carotidea quando l'esame suggerisce la possibile invasione della parete dell'arteria [28].

La terapia è chirurgica o multidisciplinare (con l'embolizzazione preoperatoria); in relazione alla possibilità di crisi ipertensive intra o postoperatorie, si deve procedere ad uno screening ematochimico per valutare un eventuale eccesso del tono catecolaminergico[18], evenienza comunque rara perché un'ipersecrezione di catecolamine è presente solo nel 4% dei casi[5,16,17]. La dissezione carotido/tumorale deve essere effettuata con l'ausilio del microscopio operatorio, ritrovando un piano di clivaggio e progressivamente deafferentando la massa tumorale dagli apporti ematici. La parete arteriosa degli assi carotidei deve essere rispettata per evitare rischi ischemici cerebrali postoperatori; il drenaggio venoso e la vena giugulare prossimale dovranno essere preservati fino alla completa deafferentazione arteriosa della massa.

Nonostante la rarità e l'infrequente malignità istologica, i paragangliomi possono comportare notevoli difficoltà chirurgiche per localizzazione, vascolarizzazione e dimensioni superiori ai 3 cm; queste lesioni presentano una alta morbilità associata a deficit degli ultimi nervi cranici [4]; la radioterapia stereotassica è stata proposta come efficace metodica nei residui le cui dimensioni siano inferiori a 30 mm [19].

La prognosi è ottima nei casi di asportazione completa; nei pochi casi in cui il tumore ha aspetti infiltranti e mostra una rapida crescita invece, sono possibili metastasi e la prognosi si dimostra estremamente grave, nonostante il trattamento chemio e radioterapico associato [4].

SENI DERMICI

I seni dermici sono tratti fistolosi rivestiti da epitelio che collegano la cute ai tessuti più

profondi (fig. 7), e possono raggiungere le strutture del sistema nervoso centrale ed i suoi rivestimenti. Sono situati sulla linea mediana; lungo il loro decorso possono essere localizzati dermoidi e, più raramente, epidermoidi [20,27], specialmente ai due estremi del tratto fistoloso; per tale motivo una tumefazione sottocutanea è a volte riconoscibile a livello dell'ingresso cutaneo della fistola (fig. 8.27). Fanno parte del gruppo delle malformazioni mediane note col termine di spina bifida occulta, si formano precocemente durante la vita embrionale per la mancata chiusura del tubo neurale con persistenza di una continuità fra neuroectoderma ed ectoderma cutaneo. La localizzazione cervicale è molto rara (1% di tutti i seni dermici)[2].

Alla nascita la malformazione è asintomatica, ma può essere sospettata per la presenza della piccola alterazione cutanea, e/o di una tumefazione mediana, dovuta all'accumulo di tessuto embrionario anomalo nel sottocute (tessuto adiposo o dermoide); successivamente sintomi possono comparire per un'infezione batterica del seno dermico che può poi propagarsi nei tessuti limitrofi, o per le adesioni e le interferenze col trofismo del midollo cervicale a cui il seno dermico aderisce.

La tecnica diagnostica migliore per visualizzare un seno dermico è la RMN, che dimostra il tratto fistoloso, la sua profondità, e le altre malformazioni eventualmente presenti (fig. 9.27) [2,27]. Il seno dermico appare ipointenso nelle immagini pesate in T1, iperintenso in quelle pesate in T2; la RMN ha in pratica sostituito la TC e la mielografia nell'iter diagnostico. Nei bambini più piccoli, nel corso del primo anno di vita, può essere diagnostica l'ecografia per visualizzare sia la fistola che l'eventuale dermoide associato [28]. Data la precisione delle metodiche oggi disponibili, è assolutamente da evitare l'utilizzo di mezzo di contrasto iniettato nel tramite fistoloso, che comporta seri rischi di complicanze infettive. Tuttavia, se è vero che la RMN consente una precisa diagnosi della lesione, è però non raro che le caratteristiche precise del decorso della fistola e l'entità del coinvolgimento delle strutture nervose riscontrate successivamente durante l'intervento, non corrispondano a quanto visualizzato dagli esami neuroradiologici nella fase diagnostica preoperatoria [1].

Una volta posta la diagnosi, la terapia chirurgica va eseguita anche nei casi asintomatici, al fine di prevenire una possibile infezione del seno che può coinvolgere successivamente le meningi e lo stesso midollo spinale [15]. Nel corso dello sviluppo inoltre, le possibili aderenze con le strutture nervose spinali possono determinare una sindrome "del midollo ancorato" e deficit neurologici ad insorgenza subdola e lenta; l'intervento profilattico è consigliato perché, qualora tali deficit siano già insorti, la lisi chirurgica determina l'arresto della progressione della sintomatologia, ma solo raramente un recupero funzionale anche parziale [1]; i bambini operati prima che la lesione sia divenuta sintomatica hanno invece una prognosi ottima.

Il principio che guida la terapia chirurgica è l'asportazione completa del seno dermico e del dermoide, perché eventuali resti di queste strutture possono dare origine a recidive e infezioni.

Bibliografia

1) Ackerman LL, Menezes AH, Follett KA: Cervical and Thoracic Dermal Sinus. Pediatr Neurosurg 37: 137-147; 2002.

2) Aydin K, Sencer S, Minareci O: Thoracocervical dorsal dermal sinus associated with multiple vertebral body anomalies. Neuroradiology 43:1084/1086, 2001.

3) Bauters C, Vantyghem MC, Leteurtre E, Odou MF, Mouton C, Porchet N, Wemeau JL, Proye C, Pigny P.: Hereditary phaeochro-mocytomas and paragangliomas: a study of five susceptibility genes. J Med Genet. 2003 Jun;40(6):e75.

4) Bojrab DI, Bhansali SA, Glasscock ME III: Metastatic glomus jugulare: long-term followup. Otolaryngol Head Neck Surg 104: Schmidek & Sweet Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results, ed 4. Philadelphia: WB Saunders, 2001, Vol 1, pp 1041/1055.

5) Brown JS: Glomus jugulare tumors revisited: a ten-year statistical follow-up of 231 cases. Laryngoscope 95:284/288, 1985

6) Carrasco V, Rosenman J: Radiation therapy of glomus jugulare tumors. Laryngoscope 103 (Suppl

60): 23/27, 1993.

7) Celli S, Calisti A, Marino IR, Manzoni C, Pintus C, Iannelli A, Perrelli L: Tumori neurogenici a clessidra in età pediatrica. Ped Med Chir 12: 41-44; 1990.

8) Di Rocco C, Iannelli A, Colosimo C Jr: Intraspinal tumors. In Raimondi AJ, Choux M, Di Rocco C: The Pediatric Spine III; Sprinter-Verlag; 1989. Pp: 45-120.

9) Donner TR, Voorhies RM, Kline DG. Neural sheath tumors of major nerves.J Neurosurg. 1994 Sep;81(3):362-73.

10) Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM.: Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases.Cancer. 1986 May 15;57(10):2006-21

11) Enzinger FM, Weiss SW: Benign tumors of peripheral nerves. In: Enzinger FM, Weiss SW eds. Soft tissue tumors. 2nd ed.St. Louis: Mosby; 1988: 719-780.

12) Enzinger FM, Weiss SW: Malignant tumors of peripheral nerves. In: Enzinger FM, Weiss SW eds. Soft tissue tumors. 2nd ed.St. Louis: Mosby; 1988: 781-815.

13) Flexon PB, Nadol JB Jr, Schuknecht HF, Montgomery WW, Martuza RL.: Bilateral acoustic neurofibromatosis (neurofibromatosis 2): a disorder distinct from von Recklinghausen's neurofibromatosis (neurofibromatosis 1). Ann Otol Rhinol Laryngol. 1991 Oct;100(10):830-4. Review.

14) George B, Lot G: Neurinomas in the first two cervical nerve roots: aseries of 42 cases. J Neurosurg82: 917-923; 1995

15) Hattori H, Higuchi Y, Tashiro Y: Dorsal dermal sinus and dermoid cyst in occult spinal dysraphism. J Pediatr 134:793, 1999.

16) Jackson CG, Harris PF, Glasscock ME III, et al: Diagnosis and management of paragangliomas of the skull base. Am J Surg 159:389—393, 1990.

17) Jackson CG, Harris PF, Glasscock ME III, et al: Diagnosis and management of paragangliomas of the skull base. Am J Surg 159:389—393, 1990

18) Jackson CG: Neurotologic skull base surgery for glomus tumors. Diagnosis for treatment planning and treatment options. Laryngoscope 103 (Suppl 60):17—22, 1993.

19) Jordan JA, Roland PS, McManus C, et al: Stereotactic radiosurgery for glomus jugulare tumors. Laryngoscope 110: 35—38, 2000.

20) Kanev PM, Park TS: Dermoids and dermal sinus tracts of the spine. Neurosurg Clin N Am 6: 359-366; 1995.

21) MacKool BT, Fitzpatrick TP: Diagnosis of neurofibromatosis by cutaneous examination. Semin Neurol 12: 358; 1992.

22) NIH Consensus Development Conference Statement. Neurofibromatosis. Arch Neurol 45: 575-578; 1988.

23) Payne J, Wolfoson P, Northrup BE: Dumbbell neuroblastoma presenting without spinal cord findings. J Ped Surg 21: 995; 1986.

24) Petropoulos AE, Luetje CM, Camarate PJ, et al: Genetic analysis in the diagnosis of familial paragangliomas. Laryngoscope 110: 1225—1229, 2000.

25) Raimondi AJ, Gutierrez FA, Di Rocco C: Laminotomy and total reconstruction of the posterior spinal arch for spinal canal surgery in childhood. J Neurosurg 45: 555-560; 1976.

26) Sen C, Sekhar LN: An extreme lateral approach to intradural lesionsof the cervical spine and foramen magnum. Neurosurgery 27: 197-204; 1990.

27) Shen WC, Chiou TL, Lin TY: Dermal sinus with dermoid cyst in the upper cervical spine: case note. Neuroradiology 42: 51—53, 2000.

28) Storrs BB, Walker ML: Sacral dermal sinus / occult sacral masses discovered by routine ultrasound. Concepts Pediatr Neurosurg. Basel, Karger, 1987, vol 7, pp. 172-178.

29) Youman JR: Endovascular techniques to treat brain tumors paraganglioma. Youmans Neurological Surgery by Julian R. Youmans (Editor) Manufactured by WB Saunders Company H. Richard Winn. Fourth Edition

Capitolo 28

Anestesia nella chirurgia del collo in età pediatrica

M. Pardi, G. Arcidiacono, S. Vergnani,
A.G. La Rosa, F. Ostuni, G.F. Montanari, P. Marchesi

L'anestesia nel paziente pediatrico sottoposto a chirurgia del tratto cervicale presenta, oltre alle peculiarità dell'anestesia pediatrica (la cui trattazione non compete a questa sede) tutte le caratteristiche in analogia a quanto avviene nel paziente adulto, tenendo sempre presente quelle che sono le diversità anatomo-fisiologiche nelle diverse fasce d'età del piccolo paziente.

Di seguito sono riportate le principali differenze per quanto riguarda le vie aeree, che influenzano il comportamento dell'anestesista:

- la testa è relativamente grande ed il collo è corto;

- la lingua è larga e prontamente chiude la faringe durante e dopo l'anestesia, pertanto è spesso opportuna una cannula orofaringea di Guedel, inoltre una lingua larga può ostacolare la laringoscopia il che accade maggiormente in presenza di masse cervicali;

- le vie nasali sono strette e spesso chiuse da secrezioni o edema;

- l'occipite è maggiormente sporgente;

- la laringe è situata più in alto (precisamente a livello di C4) e più anteriormente ed il suo asse maggiore è diretto inferiormente ed anteriormente;

- la via aerea è più stretta a livello della cartilagine cricoidea appena sotto le corde vocali ed è segnata con epitelio pseudostratificato particolarmente sensibile ai traumatismi; è evidente che anche una piccola quantità di edema circonferenziale riduce notevolmente lo spazio respiratorio aumentando le resistenze con produzione di stridore e notevole lavoro respiratorio;

- l'epiglottide è relativamente più lunga e rigida con forma di "U";

- la trachea è relativamente corta, le cartilagini tracheali morbide, il bronco principale destro più grande del sinistro ed è meno angolato alla sua origine, ne consegue che un posizionamento preciso del tubo tracheale con adeguato fissaggio è fondamentale in particolare laddove si prevede, come nella chirurgia del collo, che non ci possa essere alcun controllo diretto delle vie aeree nel tempo intraoperatorio.

Come per l'adulto, anche il bambino dovrà essere digiuno prima di essere sottoposto ad anestesia, per evitare il pericolo dell'inalazione del contenuto gastrico. Il digiuno ha però dei tempi differenti in funzione del tipo di alimenti ingeriti: è infatti di 6 ore per i cibi solidi, 4 ore per i liquidi complessi (es. latte, succhi di frut-

ta), 2 ore per i liquidi chiari (es. acqua, camomilla).

PREMEDICAZIONE

La premedicazione rappresenta un punto fondamentale dell'anestesia nel bambino, naturalmente in previsione di ciò che si vuole ottenere. Di solito il target principale è l'avere un bambino con ridotte secrezioni, un efficace blocco del nervo vago, un giusto livello di sedazione ed ansiolisi. A questo scopo oggi i farmaci più utilizzati sono l'atropina ed il midazolam.

Atropina. L'atropina rimane l'anticolinergico preferito; essa infatti è più efficace nella vagolisi e nella riduzione delle secrezioni rispetto alla ioscina e al glicopirrolato. Per raggiungere lo stesso effetto sulla frequenza cardiaca i bambini richiedono dosaggi di atropina più elevati rispetto all'adulto (da 0,02 mg/Kg fino ad un massimo di 0,6 mg/Kg), di solito somministrata per via endovenosa prima dell'induzione: questa appare essere la soluzione migliore perché risparmia sia una dolorosa iniezione intramuscolare sia, essendo somministrata poco prima dell'induzione, la fastidiosa sensazione di secchezza della mucosa orale. Essa può essere somministrata anche per via rettale specialmente se già si prevede di somministrare altri farmaci per la stessa via (es. midazolam). I lattanti bradicardici hanno una durata dell'onset più lunga (ossia l' effetto cronotropo dell'atropina endovenosa si manifesta più tardi rispetto all'adulto a causa della loro ridotta gettata cardiaca) perciò se si pensa che la bradicardia sia causata da un'eccessiva azione vagale, l'atropina dovrebbe essere somministrata il prima possibile. *E' bene ricordare che la causa più importante di bradicardia intraoperatoria nei neonati e nei lattanti è* ***l'ipossia****, quindi il primo trattamento per qualsiasi imprevista bradicardia è la ventilazione con ossigeno.*

Nei pazienti pediatrici le controindicazioni all'uso dell'atropina sono davvero poche: meritano un'attenzione particolare i pazienti con con patologia che mal tollerano la tachicardia (es. stenosi aortica). Una allergia vera all'atropina è estremamente rara, tuttavia va osservato che non è infrequente per i genitori stabilire che il loro bambino è "allergico" all'atropina.

Sedativi e tranquillanti. Esiste una vastissima letteratura e molte opinioni tra loro divergenti circa la premedicazione con effetto sedativo nel bambino e fino a poco tempo fa in realtà non esistevano farmaci realmente efficaci a questo proposito. I sedativi, i narcotici e gli ipnotici non possono assicurare una tranquilla cooperazione durante l'induzione, ma possono aumentare significativamente la probabilità di depressione respiratoria, agitazione e vomito.

L'introduzione del midazolam ci ha procurato un farmaco che può essere assunto per via orale e può essere efficace per calmare il bambino, facilitare l'allontanamento dai genitori ed alleviare l'induzione dell'anestesia e non sorprende quindi che il midazolam sia divenuto a buon diritto il sedativo pediatrico per premedicazione ampiamente preferito dagli anestesisti.

Il midazolam è una benzodiazepina idrosolubile con un più rapido e prevedibile onset ed una più breve durata di azione rispetto al diazepam.

Esistono diverse vie di somministrazione del midazolam, tra le quali scegliere a seconda naturalmente dell'età del paziente e del grado di collaborazione. Nel neonato e nel lattante la via elettiva é quella endorettale data la assenza di collaborazione in questa fascia di età, mentre di solito nel bambino più collaborante la via elettiva è quella orale utilizzando uno sciroppo molto dolce per rendere gradevole il gusto altrimenti amaro del farmaco. Tuttavia nel caso di bambini non collaboranti e molto agitati è tranquillamente utilizzabile la via nasale, la quale se da un lato è molto irritante per le mucose e quindi inizialmente non accettata dal paziente, dall'altro ha comunque il van-

taggio di possedere un onset time lievemente ridotto rispetto a quelle precedentemente descritte.

Il midazolam produce una sedazione sempre ben prevedibile di solito accompagnata da un "effetto risata" che tranquillizza anche i genitori, allevia l'ansia, ha un effetto di amnesia anterograda, non influenza significativamente il volume e l'acidità gastrici, facilita l'allontanamento dai genitori, la cooperazione e riduce sia il tempo di induzione inalatoria con sevoflurano che la rigidità muscolare iniziale, senza influenzare i tempi di risveglio per procedure di durata non inferiore ai venti minuti.

Il dosaggio (analogo per le suddette vie di somministrazione) varia d 0,3 mg/Kg fino ad un massimo di 0,75 mg/Kg, ma si è arrivati fino anche ad 1 mg/Kg; la dose massima non dovrebbe comunque superare mai i 15 mg complessivi.

Il dosaggio dipende largamente dallo stato del paziente nel preoperatorio e dal grado di sedazione che l'anestesista nel caso specifico vuole ottenere.

TECNICA ANESTESIOLOGICA

Se è vero che non esiste una tecnica di scelta come invece abbiamo osservato a proposito della premedicazione, ci sono comunque alcuni punti da osservare al fine di una condotta anestesiologica corretta e sicura.

Una prima considerazione da fare è che il bambino è, per questioni anatomiche, un paziente con vie aeree potenzialmente difficili e che durante il tempo intraoperatorio non si ha il controllo diretto delle stesse. Ciò produce due conseguenze dirette :

- è necessario un attento esame delle vie aeree in fase di valutazione preoperatoria;
- bisogna avere la certezza del corretto posizionamento e fissazione del tubo endotracheale per procedere in sicurezza una volta che la via aerea è stata coperta dai telini chirurgici.

E' fondamentale effettuare un' *anamnesi ed un esame obiettivo* accurati.

Si deve prestare particolare attenzione ai seguenti punti:

-assicurarsi che il paziente non soffra di una qualche sindrome associata a malformazioni di vario tipo;

-controllare che il tipo di ventilazione in condizioni basali sia normale;

-non lasciarsi prendere da una falsa sensazione di sicurezza proveniente da un precedente atto anestesiologico sul bambino decorso senza apparenti complicanze : la difficoltà all'intubazione può cambiare perché il bambino cresce;

-verificare l'apertura della bocca;

-verificare l'estensione del collo;

-verificare dimensioni e forma della mandibola;

-esaminare bocca e lingua;

-verificare se la massa cervicale comporta alterazioni anatomiche del collo stesso (la più frequente delle quali è la compressione della trachea con sbandamento della stessa).

In caso di prevista *intubazione difficile* ci sono alcune regole da osservare, come schematizzato di seguito:

-induzione inalatoria dolce con sevoflurano fino al raggiungimento del giusto piano di anestesia con assoluto mantenimento del respiro spontaneo;

-sono controindicati ipnotici endovenosi e miorilassanti;

-esercitare una lieve pressione sulla mandibola per sollevare la lingua dalla parete retrofaringea ed aprire così le vie aeree;

- inserire una cannula orofaringea della giusta dimensione ma solo dopo avere raggiunto un piano profondo di anestesia onde non stimolare tosse e laringospasmo;

-con il laringoscopio posizionato esercitare una pressione posteriore e cefalica sulla regione cricoidea del collo (manovra di Sellick) per osservare meglio l'aditus laringeo.

Dopo l'introduzione endotracheale del tubo si deve verificare auscultatoriamente la sua corretta posizione valutando che non ci siano aree polmonari escluse dalla ventilazione (come accade quando il tubo orotracheale

entra in un bronco), quindi è fondamentale fissare bene il tubo al paziente, in particolare se si è scelto di utilizzare un tubo non cuffiato (che, rispetto a quello cuffiato, più facilmente tende a spostarsi in senso verticale)e se il tubo non può essere osservato a causa del campo chirurgico.

Un espediente molto utile è l'anestesia laringotracheale di superficie con lidocaina da effettuarsi con apposito kit subito prima dell'intubazione (2 ml di lidocaina al 2% sono di solito sufficienti) parallelamente ad un bolo endovenoso sempre di lidocaina al dosaggio di 1,5 mg/Kg; tutto questo permette di ridurre notevolmente lo stress da intubazione e, soprattutto, consente di effettuare una estubazione con riflesso della tosse molto attenuato evitando o comunque limitando i danni di un accesso di tosse tipico della fase di risveglio.

Per quanto concerne il *mantenimento dell'anestesia*, la scelta tra le varie possibilità viene effettuata soprattutto in base alla familiarità dell'anestesista con una determinata tecnica, qualunque essa sia (es. inalatoria o endovenosa). In tutti i casi è importante arrivare al momento della estubazione avendo un paziente il più possibile collaborante e che non dia colpi di tosse eccessivi. A questo scopo una corretta condotta anestesiologica prevede il mantenimento con sevoflurano in miscela di aria/ossigeno e contemporaneamente una infusione di remifentanil al dosaggio variabile tra 0,10-0,25mcg/Kg/min; tale tecnica prevede il proseguimento dell'infusione di oppioide fino al momento dell'estubazione, dopo che l'anestetico (inalatorio od endovenoso) è stato sospeso, con progressiva riduzione fino alla comparsa dello stato di coscienza e della ventilazione spontanea. Il paziente è in questo modo meglio controllabile e collaborante è ciò cosente una estubazione tranquilla con limitazione della tosse che potrebbe danneggiare direttamente anche la sutura chirurgica stimolando ulteriormente il dolore. Una tecnica alternativa a quella descritta è l'anestesia totalmente endovenosa (TIVA) dove in luogo del sevoflurano si usa il propofol al dosaggio iniziale di 12 mg/Kg/h a scalare fino a 4 mg/Kg/h. Essa presenta il vantaggio di un risveglio più pronto ma l'effetto più sfruttato è quello di potente antiemetico offerto dal propofol che antagonizza l'effetto emetico dell'oppioide (il quale al contrario ha un certo enhancement dal sevoflurano che è esso stesso proemetico). L'antiemesi, assolutamente desiderabile nel paziente sottoposto a chirurgia cervicale, può essere a sua volta stimolata dal desametasone al dosaggio di 0,15 mg/Kg, efficace nel paziente pediatrico maggiormente che nell'adulto.

PERIODO POST-OPERATORIO

La questione centrale del postoperatorio è il *controllo del dolore* il quale, anche se in misura minore nel collo rispetto ad altri distretti come torace e addome, è comunque presente e non deve essere sottovalutato. Fondamentale per la gestione ottimale del dolore pediatrico è stabilire dei criteri oggettivi di valutazione che siano facilmente utilizzabili per poter essere poi riportati nella cartella.

La presenza/assenza di dolore nel bambino e la sua intensità devono comunque essere misurati attraverso l'utilizzo di scale appositamente costruite ed opportunamente sperimentate. Tali strumenti devono possedere tre requisiti psicometrici fondamentali: validità, affidabilità e sensibilità. Questi attributi richiedono un lungo lavoro di elaborazione che nel caso dei piccoli pazienti è reso difficile dal fatto che le misurazioni si basano su variazioni di indicatori fisiologici e comportamentali, che sono soggetti ad una rapida evoluzione.

A seconda degli items previsti, le scale sono suddivise in **fisiologiche**, **comportamentali** e di **autovalutazione**. Di queste i primi due tipi sono definite **osservazionali** in quanto si basano sull'osservazione diretta del bambino. E' evidente che nella scelta dello strumento da utilizzare, l'età è l'elemento discriminante fondamentale.

Nella presentazione che segue è stata fatta

una suddivisione degli strumenti di cui disponiamo in base all'età, dopo averli selezionati in base alla consistenza degli attributi psicometrici riportati in letteratura; come risulta dall'elenco, non appena lo sviluppo cognitivo lo consente, è consigliabile associare una scala self-report ad una osservazionale (Tabelle 1,2,3).

Si ritiene indispensabile, in considerazione degli effetti collaterali che le sostanze utilizzate per l'analgesia possono provocare, valutare anche il livello di sedazione con l'impiego di scale appropriate.

Per un adeguato controllo del dolore chirurgico è bene sempre ricordare che si deve trattare il dolore prima della sua comparsa, poichè quando lo stimolo algogeno si è già presentato, esso è più difficile da controllare richiedendo inoltre dosaggi di farmaci superiori. Ne consegue che la somministrazione dell'analgesico, qualunque esso sia, deve essere fatta nel periodo intraoperatorio, e questo vale particolarmente se l'anestesia generale è stata condotta con il remifentanil che è infatti una farmaco molto potente ma ad emivita di pochi minuti peraltro non sensibile al contesto per cui indipendente dalla durata dell'intervento; in altri termini alla sua sospensione i recettori subiscono una rapida desaturazione che si manifesta clinicamente con un brusco rialzo della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e dello stimolo doloroso con inoltre notevole agitazione psicomotoria.

I farmaci analgesici di scelta sono:

-*morfina:* al dosaggio di 0,15-0,2mg/Kg e.v. sempre efficace e sicura, tuttavia prima della dimissione dal reparto operatorio ci si deve accertare che il drive respiratorio sia stato pienamente recuperato e sia regolare e senza episodi di apnea e desaturazione,

-*paracetamolo*: farmaco ad azione anche anitipiretica ed antinfiammatoria, oltre ad essere un analgesico di potenza modesta. E' sicuro anche nei neonati dove però la più lenta eliminazione rende necessario allungare il tempo tra due somministrazione da quattro a sei ore; il dosaggio va dai 10 ai 40 mg/Kg per via rettale e non produce effetti sulla coagulazione;

-*codeina:* considerata sicura nei lattanti e nei bambini, è di solito associata in supposte al paracetamolo al dosaggio di 1,5 mg/Kg;

-*ketorolac* : fa parte del gruppo dei FANS, è potente e può ad alto dosaggio (1mg/Kg nel preoperatorio) raggiungere il potere analgesico della morfina senza però influenzare la respirazione; come gli altri FANS il ketorolac inibisce l'aggregazione piastrinica e non è indicato in quei casi in cui il sanguinamento può essere un problema.

Tabella 1.28. *Scala per la valutazione del dolore*

0-1 mese *Premature Infant Pain Profile (PIPP)*
1 mese-2 anni *Objective Pain Scale (OPS a 4 items)*
2-3 anni *Objective Pain Scale (OPS a 5 items)*
3-7 anni *Children Hospital of Eastern Ontario Pain Scale + Faces Pain Scale*

Bibliografia

1. Black AE. Medical assessment of the paediatric patient. Br J Anaesth 83:3-15, 1999

2. Cote CJ. Preoperative preparation and premedication. Br J Anaesth 83:16-28, 1999

3. Kain ZN, Mayes LC, Wang SM, Hofstadter MB: postoperative behavioural outcomes in children: effects of sedative premedication. Anesthesiology 90:758-765, 1999

4. McGraw T, Kendrick A. Oral midazolam and postoperative behaviour in children. Paedriatr Anaesth 8:117-121, 1998

5. Splinter WM and Schreiner MS: Preoperative fasting in children. Anaesth A Nalg 89:80-89, 1999

6. Ghai B, Grandhe RP, Kumar A, Chari P. Comparative evaluation of midazolam and ketamine with midazolam alone as oral premedication. Paediatric Anestesth. 15(7): 554-9, 2005

7. Horiuchi T, Kawaguchi M, Kurehara K, Kawaraguchi Y, Sasaoka N, Furuya H. Evaluation of relatively low dose of oral transmucosal ketamine premedication in children: a comparison with

Tabella 2.28. *Profilo del dolore nel prematuro (Premature Infant Pain Profile - PIPP)*

Numero di identificazione del paziente

Data/ora:

Evento:

Procedura punteggio	Indicatore	0	1	2	3
Grafico	Età gestazionale (al momento dell'osservazione)	36 sett. e più	32 sett. - 35 sett. + 6 gg	28 sett. - 35 sett. + 6 gg	Meno di 28 sett.
Osserva il bambino 15 sec.	Stato comportamentale	Sveglio/attivo Occhi aperti Movimenti facciali Pianto (con occhi aperti o chiusi)	Sveglio/quieto Occhi aperti Nessun movimento facciale	Sonno/attivo Occhi chiusi Movimenti facciali	Sonno/qiueto Occhi chiusi Nessun movimento facciale
Osservazione di base: FC......................	FC Max	Aumento da 0>4 Batt/min.	Aumento da 5> 14 Batt/min.	Aumento da 15>24 Batt/min.	Aumento =/>25 Batt/min.
Sat O_2.............	Sat. O_2 Min	Diminuzione da 0 al 2,4%	Diminuzione del 2,5 - 4,9%	Diminuzione del 5-7,4%	Diminuzione del 7,5% o più
Osserva il bambino 30 sec.	Corruga sopraciglio	Mai 0-9% del tempo	Minimo 10-39% del tempo	Moderato 40-69% del tempo	Massimo 70% del tempo o più
	Strizza gli occhi	Mai 0-9% del tempo	Minimo 10-39% del tempo	40-69% del tempo	70% del tempo o più
	Piega nasolabiale	Mai 0-9% del tempo	Minimo 10-39% del tempo	40-69% del tempo	70% del tempo o più

Punteggio TOTALE

Tabella 3.28. *Misurazione obiettiva del dolore (Objective Pain Scale —OPS)*

Misurazione obiettiva del dolore (OPS) (4 items)

Pressione arteriosa	+ 10% preop.	0
	10-20% preop.	1
	20 % preop.	2
Pianto	assenza di pianto	0
	pianto consolabile	1
	pianto non consolabile	2
Movimento	assenza di movimento	0
	irrequietezza	1
	movimenti convulsi	2
Agitazione	paziente addormentato o calmo	0
	Lieve	1
	intensa e continua	2

Misurazione obiettiva del dolore (OPS) (6 items)

Pressione arteriosa	+ 10% preop.	0
	10-20% preop.	1
	20 % preop.	2
Pianto	assenza di pianto	0
	pianto consolabile	1
	pianto non consolabile	2
Movimento	assenza di movimento	0
	irrequietezza	1
	movimenti convulsi	2
Agitazione	paziente addormentato o calmo	0
	lieve	1
	intensa e continua	
Valutazione verbale o linguaggio del corpo	paziente addormentato o che afferma di non avere dolore	0
	dolore lieve (non localizza il dolore)	1
	dolore moderato (localizza il dolore a parole o con il dito)	2

CHEOPS

ITEM	COMPORTAMENTO	PUNTEGGIO	DEFINIZIONE
Pianto			
	Assenza di pianto	1	Il bambino non sta piangendo
	Lamento	2	Il bambino si sta lamentando sommessamente, sta piangendo in silenzio
	Pianto		Il bambino sta piangendo, ma il pianto è sommesso o lamentoso
	Pianto disperato	3	Il bambino è in un pianto disperato singhiozzante (il punteggio può essere assegnato sia che il bambino si lamenti o no)
Faccia	Normale	1	L'espressione della faccia è normale
	Sofferente	2	Il punteggio viene assegnato solo se l'espressione della faccia è chiaramente sofferente
	Sorridente	0	Il punteggio è assegnato solo se l'espressione della faccia è chiaramente positiva
Parole	Silenzio	1	Il bambino non sta parlando
	Lamentele su altre cose	1	Il bambino si lamenta ma non per il dolore: es. "io voglio vedere la mamma" o "io ho sete"
	Lamentele di dolore	2	Il bambino si lamenta per il dolore
	Lamentele su l'una e l'altra cosa	2	Il bambino si lamenta sia per il dolore che per altre cose: es."Mi fa male - Voglio vedere la mamma"
	Positive	0	Ogni dichiarazione che il bambino fa è positiva oppure parla su altre cose senza lamentarsi
Dorso	Normale	1	Il corpo (esclusi gli arti) sta fermo; il dorso è normale
	Sgusciante	2	Il corpo è in movimento in maniera sgusciante e sinuoso
	Teso	2	Il corpo è inarcato e rigido
	Tremante	2	Il corpo è percorso da brividi o da scosse involontarie
	Dritto	2	Il corpo è in una posizione verticale o dritta
	Immobilizzato	2	Il corpo è immobilizzato
Tatto	Non tocca	1	Il bambino non sta toccando o afferrando la ferita
	Allunga la mano	2	Il bambino allunga la mano verso la ferita ma non la tocca
	Tocca	2	Il bambino tocca adagio la ferita o la zona della ferita
	Stringe	2	Il bambino sta vigorosamente stringendo la ferita
	Immobilizzato	2	Il bambino tiene le braccia immobili
Gambe	Normali	1	Le gambe possono essere in qualsiasi posizione ma sono rilassate: compresi movimenti di tipo acquatico o sinuosi
	Contorcenti/scalcianti	2	Movimenti delle gambe decisamente agitati o irrequieti e/o tira calci con un piede o con i piedi
	Dritte/irrigidite	2	Le gambe sono irrigidite e o bloccate strette vicino al corpo e restano lì
	Distese	2	Distese o rannicchiate piegate all' altezza del ginocchio
	Immobilizzate	2	Le gambe del bambino sono tenute a freno, piegate

midazolam. Paediatr Anestesth 15(8): 643-7. 2005

8. Fernandez M, Lejus C, Rivault O, Bazin V, Le Roux C, Bizouarn P, Pinaud M. Single-breath vital capacity rapid inhalation induction with sevoflurane: feasibility in children. Paediatr Anaesth 15(4): 307-13, 2005

9. Calipel S, Lucas-Polomeni MM, Wodey E, Ecoffey C. Premedication in children. hypnosis versus midazolam. Paediatr Anaesth 15(4): 275-81, 2005

10. Lonnqvist PA, Habre W. Midazolam as premedication: is the emperor naked or just half-dressed? Paediatr Anaesth 15(4): 263-5, 2005

11. Fine B, Castillo R, Mc Donald T, Paisanthan C, Zsigmond E, Hoffman WE. Jet iniector compared with oral midazolam for preoperative sedation in children. Paediatr Anaesth 14(9): 739-43, 2004

12. Trieschmann U. Report on the 6th European congress of Paediatric Anaesthesia of the Federation of European association of Paediatric Anaesthesia, September 1-3 2005, Cologne, Germany. Paediatr Anaesth 16(2): 226-9, 2006

13. Eyres R: .Update on TIVA. Paediatr Anaesth. Review 14(5):374-9, 2004

14. Lundeberg S, Hatava P, Lagerkanser M, Olsson GL. Perception of pain following rectal administration of morphine in children: a comparison of a gel and a solution. Paediatr Anaesth 16(2): 149-6, 2006

15. Buttner W, Finke W. Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies. Paediatr Anaesth 10 (3): 303-18, 2005

16. Wolf AR. Pain, nociception and the developing infant. Paediatr Anaesth 9 (1): 7-17 Review, 1999

17. Moriarty A. Postoperative extradural infusion in children: preliminary data from a comparison of bupivacaine/diamorphine with plain ropivacaine. Paediatr Anaesth 9 (5): 423-7, 1999

18.Finley GA, McGrath PJ(eds): Measurements of Pain in Infants and Children. Progress in Pain Research and Management. Vol 10. Seattle:IASP Press, 1998

Capitolo 29

Accessi vascolari cervicali

P. Signoretti, A. Ratta, V. Domenichelli, A. Gemmani,
C. Cavicchi, S. Vergnani, S. Federici

La necessità di nutrizione parenterale prolungata e/o somministrazioni di chemioterapici a medio e lungo termine, unitamente all'introduzione nel mercato di cateteri in poliuretano o in silicone*, ben tollerati dai tessuti e dal sistema immunitario, associati a minore trombogenicità, ha reso sempre più frequente l'indicazione all'incanulamento di vene di grosso calibro del collo anche in piccoli pazienti.

INDICAZIONI
ALL'ACCESSO VASCOLARE CENTRALE

Con il termine di accesso vascolare centrale si intende l'impianto di un catetere nella vena cava superiore o, in alternativa, in quella inferiore. Si tratta di vene che, per il loro grande calibro e l'elevato flusso ematico, possono neutralizzare l'iperosmolarità delle soluzioni nutritive utilizzate in NP, potendo quindi tollerare la permanenza del catetere venoso anche per lunghi periodi di tempo (anni).

**Il c.v.c. a lunga permanenza fu introdotto nel 1973 da Broviac, nel 1979 Hickman ne presentò una variante con un maggior diametro interno; agli inizi degli anni '80 furono immessi sul mercato i sistemi totalmente impiantabili tipo Port.*

La scelta del tipo di catetere, la via di accesso e la tecnica di impianto variano spesso in base all'esperienza dell'operatore.

Per la maggior parte delle patologie malformative e/o funzionali dell'apparato digestivo e oncologiche, il posizionamento di un CVC è previsto dal protocollo terapeutico.

In altri casi andranno valutati fattori quali: l'*età del paziente*, il *reperimento di un buon accesso venoso superficiale*, l'*impatto psicologico*, l'*intensità e la tossicità del piano terapeutico* (es. chemioterapia antiblastica), la *famiglia* che dovrà farsi carico della gestione a domicilio del CVC.

E' fondamentale che la decisione di posizionare un CVC sia presa dopo un'approfondita valutazione che tenga presente tutti questi aspetti.

Nella tabella 1 vengono valutate patologie oncologiche ove l'uso del CVC è raccomandato o obbligatorio.

Le condizioni cliniche al momento del posizionamento di un CVC a permanenza sono molto importanti al fine di ridurre al minimo le complicanze della manovra di posizionamento del CVC:

- la piastrinopenia deve essere corretta (almeno 50.000 piastrine mmc),

Tabella 1.29. *Tipi di CVC, pricipali gruppi.*

DISPOSITIVI PARZIALMENTE IMPIANTABILI VALVOLATI E NON (TIPO HICKMAN-BROVIAC, GROSHONG[R] E OMPLESS/PASV[R])
DISPOSITIVI TOTALMENTE IMPIANTABILI VALVOLATI E NON (TIPO "PORT")

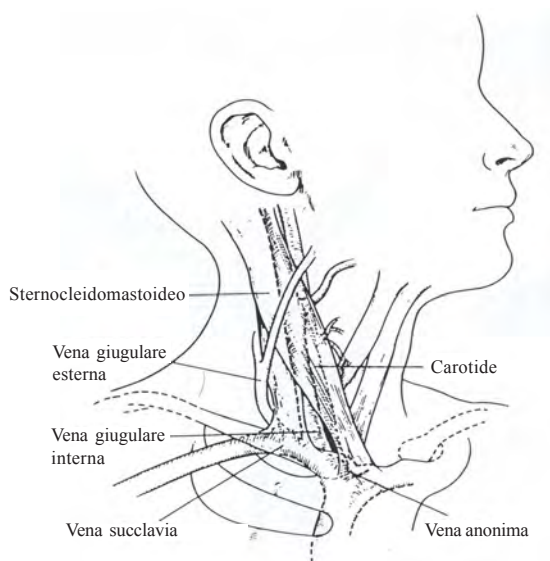



Figura 1,29. *Anatomia del circolo vbenoso del collo.*

- un processo infettivo in atto (o sospetto) consiglia di rinviare il posizionamento del CVC a permanenza,

- la presenza di una voluminosa massa tumorale mediastinica o cervicale impedisce un'anestesia prolungata e può impedire il procedere del CVC nei grossi vasi;

- nel caso di condizioni predisponenti un'infezione del CVC , se non si può differire la procedura, è opportuna una profilassi antibiotica short term (cefalosporina di seconda generazione quale *cefuroxime* 100mg/Kg/die in 3 somministrazioni, riservando i glicopeptidi a situazioni locali di documentata elevata incidenza di Stafilococchi meticillino-resistenti - es. *teicoplanina* 1ª dose 30-60' prima dell'incisione, 2ª e 3ª dose a 12 e 24 ore).

CONTROINDICAZIONI ALL'INSERIMENTO DEL CVC

Prima di impiantare il CVC occorre valutare attentamente eventuali controindicazioni che potrebbero compromettere l'inserzione e l'utilizzo stesso del catetere, ad esempio: l'esistenza di infezioni localizzate o sistemiche che potrebbero localizzare il catetere; nota o sospetta allergia del paziente nei confronti dei materiali con i quali sono realizzati i cateteri; se vi è una notevole discrepanza fra le dimensioni del catetere e le dimensioni corporee del paziente; precedenti irradiazioni dell'area in cui è previsto l'impianto; precedenti episodi di trombosi venosa o interventi di chirurgia vascolare nell'area in cui è previsto l'impianto; fattori tissutali locali che impediscono un'adeguata stabilizzazione del dispositivo.

TIPO DI CATETERE

Il tipo di catetere, la tecnica utilizzata per il suo impianto, la scelta dell'accesso venoso e una rigorosa asepsi sono tutti fattori che influenzano la tolleranza e longevità di un accesso vascolare.

Il silicone e il poliuretano sono i materiali meglio tollerati dall'endotelio vascolare, ottimi per biocompatibilità, elasticità e resistenza all'usura. Sono dotati di un sistema di fissazione (cuffia), possono essere provvisti di una banda radiopaca per il controllo della posizione e di un sistema di clampaggio esterno per prevenire il reflusso di sangue o sistema valvolare antireflusso.

I cateteri tipo Broviac sono muniti di una

Figura 2-3,29. *Punti di repere per il posizionamento del CVC per via v. succlavia.*

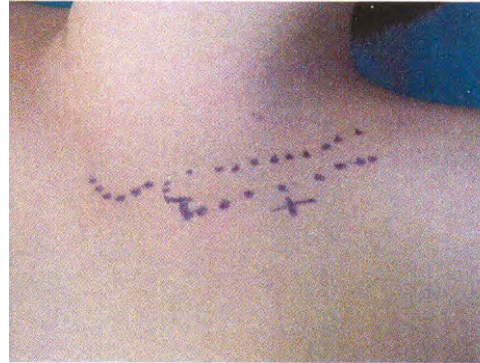
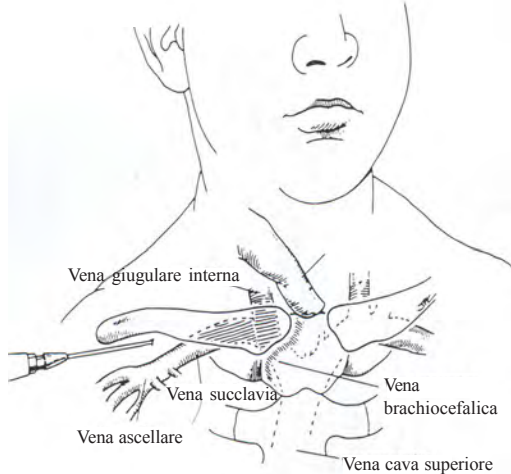



Figura 4,29. *Tunnelizzazione del tratto extravascolare del catetere nel sottocute toracico.*

spugnetta in Dacron in prossimità della loro emergenza cutanea. Tale spugnetta, venendo "colonizzata" da tessuto connettivo, costituisce un punto di ancoraggio del catetere al sottocute, oltre che un ostacolo meccanico alla contaminazione batterica. E' un CVC monovolume, di varie dimensioni, utilizzabile in qualunque età, non è dotato di valvola.

Il catetere tipo Hickman ha le stesse caratteristiche del precedente, ma si differenzia per le maggiori dimensioni, può anche avere due o tre lumi, non è dotato di valvola.

Il catetere Leonard[R] è anch'esso un catetere a permanenza di varie dimensioni, può essere monolume o bilume, non è dotato di valvola.

I cateteri Groshong[R] sono dotati di valvola e provvisti di banda radiopaca. Quando il CVC non è in uso, la valvola rimane chiusa agendo da barriera al reflusso ematico ed all'embolia gassosa. Applicando una significativa pressione negativa (aspirazione) la valvola si introflette permettendo il prelievo ematico; applicando pressione positiva (pompa, siringa) all'interno del catetere la valvola si estroflette, permettendo l'infuzione di liquidi. In condizioni di valori pressori normali, la valvola rimane chiusa; è perciò inutile l'utilizzo di un agente anticoagulante ematico all'interno del catetere per evitare la formazione di trombi. I benefici forniti dalla valvola sono i seguenti: maggiore sicurezza per il paziente, minor rischio di reflusso ematico e di embolia gassosa; non necessità di clampare il catetere; minore frequenza di lavaggio del catetere quando non in funzione; non necessità di eparina per mantenere pervio il catetere.

I cateteri tipo Jonathan vengono utilizzati in genere nei neonati per i quali non si prevede una NPT prolungata (4-6 settimane). Possono essere in silicone o poliuretano, presentano un diametro estremamente piccolo (esterno 0,64; interno 0,3 mm) e sono molto soffici. Vengono inpiantati pungendo una vena periferica superficiale (arto superiore - cefalica e basilica-).

Le camere impiantabili tipo "port a cath" sono camere d'iniezione in titanio, larghe me-

Tabella 1.29.*Indicazioni al posizionamento di CVC in oncologia pediatrica*

PATOLOGIA	INDICAZIONE AL CVC E TIPO DI CVC (consigliato)
SARCOMI TESSUTI MOLLI NEFROBLASTOMA ISTIOCITOSI	DA VALUTARE Solo in casi particolari (età, caratteristiche psicofisiche del pz....) CVC tipo Broviac o Hickman Groshong[R], Port
SARCOMI TESSUTI MOLLI EWING OSTEOSARCOMA NEUROBLASTOMA stadi I-III NEFROBLASTOMA TUMORI GERMINALI ISTIOCITOSI LINFOMI HD	RACCOMANDATO CVC tipo Broviac o Hickman Groshong[R]
LLA LMA NEUROBLASTOMA stadio IV S. EWING metastatico SARCOMA TESSUTI MOLLI metastatico LINFOMI NHD	FORTEMENTE RACCOMANDATO O OBBLIGATORIO CVC tipo Broviac o Hickman (Groshong[R] meno utilizzato) L'uso di cateteri a 2 lumi è raccomandabile solo nei pz. in cui questo venga posizionato al momento di eseguire la raccolta di cellule staminali o il trapianto allogenico.

diamente una trentina di millimetri, totalmente contenute nel sottocute, in genere nella regione sottoclaveare. Esse sono collegate a un catetere in silicone o poliuretano posizionato in cava superiore, hanno un volume interno di circa 0,5 ml e presentano una spessa membrana perforabile (silicone) in contatto con la cute sovrastante.

I vantaggi di questo dispositivo sono costituiti dalla grande discrezione e dall'agio per il paziente, che, quando non è perfuso, è totalmente libero da ogni apparecchiatura esterna; dall'impossibilità che venga strappato accidentalmente e dalla riduzione delle complicanze infettive. I rischi di occlusione inoltre non sarebbero superiori a quelli dei cateteri esterni.

I punti deboli sono il volume del serbatoio, che risulta inadatto soprattutto nei bambini malnutriti, la necessità di un atto chirurgico per il suo impianto, il dolore provocato quotidianamente con l'inserimento transcutaneo dell'ago collegato al deflussore e, infine, l'alto costo del materiale. Tale tipo di accesso venoso è consigliato in pazienti che non necessitano di infusioni continue per periodi molto lunghi.

QUALE CVC

Il tipo di catetere da posizionale andrà scelto sulla base di vari fattori quali:

età e costituzione fisica del paziente, patologia di base, trattamento previsto e condizioni cliniche.

Il calibro del CVC da utilizzare è oggetto di discussione. Fino a tempi relativamente recenti era opinione corrente che il calibro dei sistemi impiantabili deve essere il maggiore possibile in relazione alla disponibilità vascolare, per consentire alti flussi infusionali e poter diminuire il rischio di occlusione endoluminale dovuta, soprattutto, a depositi lipidici. Dati sperimentali più recenti hanno dimostrato che

il costante contatto tra il CVC e la parete del vaso provoca un danno endoteliale e un danno importante dell'intima con formazione di uno "sleve" (un manicotto a componente connettivale-collagene e cellule-cellule endoteliali e muscolari lisce- che ingloba parte del CVC). Il traumatismo endoteliale è ovviamente superiore con cateteri di maggior calibro, il rapporto ottimale fra diametro del CVC e quello del vaso non deve essere superiore a 0,5. Pertanto in età pediatrica è altamente raccomandabile utilizzare un CVC non superiore a 7-9,6Fr. In genere i cateteri da 2,7Fr sono riservati al neonato e nel primo anno di vita, anche se calibri di 4,2-5 Fr possono essere utilizzati già dopo i primi mesi di vita in casi particolari.

TECNICA DI IMPIANTO

L'accesso venoso centrale può essere realizzato con metodo chirurgico o percutaneo. In ogni caso, l'asepsi deve essere la più rigorosa possibile e il tipo di anestesia (generale o locale) sarà scelto in base all'età del bambino.

METODO CHIRURGICO

Dopo aver isolato la vena, si pratica la venotomia attraverso la quale il catetere viene introdotto e spinto fino alla cava superiore. Dopo aver valutato, mediante un amplificatore di brillanza, il suo corretto posizionamento intravascolare, si procede alla tunnellizzazione del tratto extravascolare del catetere nel sottocute toracico, avendo cura di creare l'emergenza in regione pettorale (figura 2.29). Raramente si osservano problemi di emostasi se la tecnica viene eseguita correttamente e viene praticata una venotomia minima. In caso contrario potrebbe rendersi necessaria la legatura del tronco venoso cateterizzato, perdendo ogni possibilità di un suo utilizzo futuro.

La "tunnellizzazione" sottocutanea di parte del catetere consiste nel farlo uscire dalla cute in un punto lontano dal suo ingresso vascolare, di solito sulla superficie anteriore del torace. I cateteri tipo Broviac presentano, in prossimità dell'emergenza cutanea, una spugnetta in Dacron impregnata di sali d'argento, essa viene letteralmente invasa, nel giro di due – tre settimane dal collagene del tessuto sottocutaneo, venendo quindi a formare un solido ancoraggio del catetere e una barriera che si oppone all'ingresso dei germi nel tunnel.

La tunnellizzazione del catetere (Fig. 2.29) viene sempre eseguita quando si prevede una NPT o terapia (chemioterapia) a lungo termine (mesi o anni).

METODO PERCUTANEO

E' il metodo più utilizzato e prevede una puntura e cateterizzazione venosa a cielo chiuso.

La tecnica percutanea, sia sec. Seldinger che "peel-away", offre alcuni vantaggi rispetto alla tecnica chirurgica, quali: rapidità di esecuzione, semplicità, praticità, risparmio vascolare maggiore e costi relativamente minori.

Nel neonato pretermine candidato a una NPT di breve durata (4-6 settimane) si preferisce in genere pungere una vena dall'arto superiore e posizionare il catetere nel sistema vascolare direttamente attraverso l'ago mandrinato; lo si spinge fino alla cava superiore e dopo controllo con amplificatore di brillanza del corretto posizionamento, lo si fissa alla cute.

Nel bambino più grande si utilizzano in genere le vene del collo o le succlavie, in modo da consentire una maggiore libertà di movimento degli arti superiori .

L'accesso vascolare viene perfezionato pungendo direttamente la vena prescelta e utilizzando un introduttore "lacerabile". Una volta iniziata l'introduzione dell'ago, superata la cute e il sottocute, è consigliabile iniettare una piccola quantità di soluzione fisiologica in modo da rimuovere dal lume eventuali frustoli che possono otturarlo. Se la venopuntura è corretta, una leggera aspira-

zione consente un buon deflusso ematico nella siringa. Attraverso l'ago si inserisce una guida metallica grazie alla quale viene posizionato l'introduttore vascolare. Rimossa la guida metallica, il catetere viene introdotto attraverso l'introduttore vascolare (tecnica di Seldinger), quest'ultimo viene rimosso retraendolo e "sfoderandolo" dal catetere appena posizionato.

Dopo controllo radiologico il catetere viene fissato al punto d'ingresso cutaneo e viene eseguita la medicazione.

Controindicazioni assolute all'impiego della tecnica percutanea sono: gravi alterazioni coagulative congenite o acquisite, impossibilità di reperire la vena per via percutanea (es. anomale anatomiche)

VIE DI ACCESSO

Per il posizionamento del CVC possono essere impiegate varie vie di accesso che vanno distinte in superficiali e profonde; a livello cervicale le vene più utilizzate sono la v. giugulare esterna, la cefalica, la giugulare interna e la v. succlavia.

La *vena succlavia* è la via di accesso che permette il migliore "nursing" del catetere, una più semplice tunnelizzazione e un rischio inferiore di infezioni. E' facilmente accessibile anche in caso di shock in quanto, aderendo a tessuti fibrosi e formazioni ossee circostanti, difficilmente collassa. Nonostante ciò, è considerata una via pericolosa in quanto vi è il rischio di pungere il plesso brachiale, la cupula pleurica (con conseguente pneumotorace), l'arteria succlavia (provocando emotorace) oppure il dotto toracico (chilotorace) - a sinistra-.

Il bambino viene posizionato in decubito dorsale, in leggero Trendelenburg, le braccia lungo il corpo e il capo girato verso il lato opposto a quello che sarà punto. Si punge 1-1,5 cm al di sotto del margine inferiore della clavicola al centro tra le due sue estremità (figg. 3-4). Per esporre meglio la succlavia è consigliabile porre un cuscino dietro le spalle. Una volta accertati di essere in sede si posiziona il catetere secondo la tecnica di Seldinger.

Le *giugulari interna* ed esterna sono le vene più frequentemente utilizzate perché espone a rischi minori di complicanze immediate. Essa però comporta un rischio infettivo superiore, in quanto il catetere è meno facilmente immobilizzabile e più difficile da gestire, problemi che possono essere annullati con la tunnellizzazione.

Le due giugulari interne sono facilmente accessibili, ma è preferibile utilizzare la destra poiché in asse con la cava superiore. In genere si punge al centro del triangolo costituito dai capi sternale e clavicolare del muscolo sternocleidomastoideo. La testa va ruotata dalla parte opposta alla sede prescelta per l'incannulazione, in modo da spostare il capo sternale del muscolo SCM ed esporre più facilmente la vena.

Tra le rare complicanze immediate vi è la puntura accidentale della carotide per errata angolazione dell'ago. La vena giugulare interna è considerata un comodo accesso vascolare anche in bambini con coagulopatie, perché eventuali sanguinamenti locali possono essere controllati facilmente dalla compressione.

Controindicazioni possono essere masse mediastiniche con compressione vascolare e la presenza di tracheostomia.

La vena *cefalica* al solco deltoideo-pettorale e la vena *succlavia* possono essere entrambe, agevolmente incannulate, per via percutanea e non comportano manipolazioni sul collo, semplificando l'approccio anestesiologico. Complicazioni possono essere la puntura accidentale arteriosa, del plesso brachiale e la progressione più difficoltosa del CVC.

COMPLICANZE DEGLI ACCESSI VENOSI CENTRALI

Gli accessi venosi centrali possono diventare un vero problema nella gestione di un

bambino in NPT prolungata o in chemioterapia. Bisogna infatti essere molto cauti nel loro utilizzo, tenendo in primis presente che una vena incannulata per via chirurgica potrà difficilmente essere riutilizzata.

Si distinguono complicanze precoci, che possono insorgere durante la stessa fase di confezionamento dell'accesso vascolare e complicanze tardive.

Le complicanze precoci sono determinate dalle modalità di posizionamento del catetere (vena prescelta e tecnica chirurgica o percutanea) e sono essenzialmente costituite da ematoma locale, emotorace, lesione tracheale, lacerazione dell'arteria succlavia o giugulare.

Le complicanze tardive sono legate alla presenza di un corpo estraneo nel letto vascolare o alla gestione del catetere stesso. Le più frequenti sono la trombosi venosa profonda, la sepsi, l'occlusione del catetere o la sua rottura.

TROMBOSI ASSOCIATE A CVC

Le complicanze trombotiche si verificano con la stessa frequenza sia che si usino cateteri Hickman, Broviac o tipo Groshong. Le trombosi della vena cava superiore, frequenti nei pazienti portatori di CVC a lungo termine, predispongono all'embolia polmonare (la presenza di trombi non occlusivi spesso silenti può essere particolarmente temibile). La diagnosi di una trombosi CVC correlata dovrebbe essere seguita da una pronta rimozione del CVC, ma spesso il CVC è indispensabile per proseguire il programma terapeutico; pertanto è diffuso l'uso di mantenere il CVC in sede trattando le complicanze e mantenendo una profilassi secondaria finchè persiste il CVC in sede.

Non esistono chiare linee guida di profilassi e trattamento delle trombosi asintomatiche. In caso di trombosi asintomatica di grado lieve (meno del 50% di occlusione del vaso) va valutata la rimozione del CVC appena è possibile compatibilmente con la fase di terapia, l'età del paziente e il tipo di patrimonio vascolare. In caso di trombosi maggiore (oltre il 70% di occlusione, con o senza circolo collaterale, o trombo visibile) è consigliabile eseguire trattamento anticoagulante con LMWH o Warfarin sino a che il CVC deve essere mantenuto; rimuovere il CVC appena possibile.

Le complicanze trombotiche e tromboflebitiche sono meno frequenti utilizzando la metodica percutanea e i cateteri in silicone o poliuretano.

1. Trombosi della cava superiore

Si manifesta clinicamente con turgore venoso della rete sottocutanea del capo, del collo, degli arti superiori e della parte alta del torace.

2. Trombosi della succlavia

Si caratterizza per edema alla spalla e all'arto superiore omolaterale, con un circolo collaterale sottocutaneo sviluppato.

3. Trombosi della giugulare interna

Caratteristici sono la tumefazione e l'edema unilaterale del collo, cefalea, diplopia ed edema della papilla.

Per la diagnosi di trombosi venosa profonda si ricorre all'ecocolor-doppler e/o angioTC.

La terapia consiste nella rimozione del catetere e impostazione terapia fibrinolitica (urochinasi) e/o eparinica.

INFEZIONI CVC CORRELATE

Le complicanze infettive legate alla presenza di un catetere venoso rimangono una preoccupazione costante. La loro frequenza, stimate a seconda delle casistiche fino a 15 infezioni ogni 1000 giorni di utilizzo del catetere, dipende da una serie di fattori: età del bambino, patologia di base, tipo di catetere utilizzato, frequenza delle manipolazioni e delle infezioni localizzate all'emergenza cutanea.

In un bambino febbrile portatore di catetere venoso centrale bisogna sempre sospettare una sepsi, specialmente in assenza di segni obiettivi riscontrabili all'esame clinico (otiti, faringiti, polmoniti, ..).

La febbre può associarsi a brividi, vomito, ipotonia, infiammazione dell'orifizio cutaneo o del tragitto sottocutaneo del CVC. La diagnosi viene posta sulla base dei risultati dell'emocoltura.

I microrganismi responsabili della sepsi possono provenire dalla flora cutanea del bambino, in particolare se si è creata una lesione all'emergenza del catetere, oppure in seguito a manipolazione eseguite senza la necessaria rigorosa asepsi. Una terza possibilità è che il CVC venga colonizzato da germi provenienti, per via ematogena, dall'intestino (traslocazione batteric). Stafilococco, streptococco e Candida sono i microrganismi più comunemente in causa. Nei bambini con sindrome dell'intestino corto sono responsabili anche germi Gram-negativi ed enterococchi.

Il fine dell'antibioticoterapia sistemica è quello di non asportare il CVC e preservare quindi, quanto più è possibile, il patrimonio venoso. Ovviamente il catetere sarà rimosso se il bambino ha completato il suo programma di NP, non avendo più bisogno di un accesso venoso centrale. In tutti gli altri casi la terapia antibiotica, somministrata attraverso il catetere, deve essere iniziata subito dopo aver effetuato i prelievi per l'emocoltura. Gli antibiotici di scelta sono: *vancomicina* al dosaggio di 40-60 mg/kg/die in 3-4 somministrazioni lente (1,5-2 ore) nell'arco della giornata più *rifampicina* al dosaggio di 20- 40 mg/kg/die in due somministrazioni lente. Tale biterapia, se non modificata in base ai risultati dell'antibiogramma, sarà continuata per quindici giorni (21 giorni in caso di "tunnellite"). Nel 70-85% dei casi non c'è necessità di rimuovere il catetere.

Se la febbre non scompare in 48-72 ore, è consigliabile praticare un'ecografia cardiaca per evidenziare trombi a livello dell'estremità del catetere in atrio destro o vegetazioni endocardiche che, se presenti, ne impongono la rimozione. In caso di sepsi da Candida è molto difficile che la terapia antifungina abbia successo dovendo quindi ricorrere all'asportazione del catetere.

INDICAZIONI ALLA RIMOZIONE DEL CVC IN CORSO DI INFEZIONI CVC CORRELATE

Le infezioni da bacilli Gram-negativi sono difficili da trattare senza rimuovere il catetere, soprattutto se causate da Pseudomonas, Stenotrophomonas maltophila e Acinetobacter spp.

Le infezioni micotiche e quelle da micobatteri richiedono sempre la rimozione del catetere.

Situazioni che richiedono in ogni caso la rimozione del CVC sono le infezioni del tunnel o della tasca sottocutanea del Port e la presenza di un quadro clinico caratterizzato da sindrome settica, con febbre, brividi e ipotensione in seguito al lavaggio del catetere, attraverso il quale non è possibile neppure infondere antibiotici senza scatenare questo quadro clinico. Le infezioni da Gram-positivi, in genere, si possono trattare senza rimuovere il catetere, salvo che non siano sostenute da Bacillus spp o Corynebacterium.

OCCLUSIONE DEL CATETERE

Molto più frequente nei bambini che negli adulti, l'occlusione del CVC non sempre è dovuta a un trombo ematico, potendo essere causata anche da un tappo di lipidi o da un precipitato di farmaci e minerali (calcio e fosforo). In quest'ultimo caso e utile instillare nel lume del catetere 0,2/1 ml di HCl o,1N, il quale abbassando il pH del precipitato ne facilita la solubilizzazione.

Se l'occlusine è dovuta a lipidi e preferibile usare 1/3 ml di soluzione di etanolo al 70%.

In presenza di un trombo ematico puo essere sufficiente iniettare e aspirare alternativamente una soluzione fisiologica eparinata, 100 UI/ml, persistendo l'occlusione si ricorre a 2 o 3 ml di urochinasi, 5000 UI/ml, lasciati nel lume per circa 1 ora fino a un massimo di 25.000 UI/ml. (non superare 10.000 UI/ml nel bambino di peso inferiore ai 10 Kg) oppure utilizzare r-tPA (1 mg/ml se peso > 10 Kg e 0,5 mg/ml se peso < 10 Kg).

La mancata pervieta di un CVC può essere dovuta ad un inginocchiamento lungo il suo decorso, oppure al contatto della sua estremità con la parete vascolare. In questi casi se non si riesce a ripristinare il flusso con movimenti del collo o dell'arto superiore l'unico modo è ricorrere ad un nuovo posizionamento.

Per mantenere pervio il catetere di un paziente in NP ciclica è necessario infondere ogni giorno alla fine della perfusione 3/5 ml di soluzione eparinata, 500 UI/ml, prima di chiuderlo.

ROTTURA DEL CATETERE

Evenienza rara che puo interessare sia la parte intravascolare sia quella extravascolare del catetere. In questa ultima evenienza la riparazione si rende possibile con l'ausilio di appositi kit forniti dalla casa produttrice del CVC.

La rottura intravascolare implica la rimozione del catetere e in presenza di sue parti migrate in cavità cardiaca o tronco polmonare bisogna procedere alla loro rimozione mediante tecnica angioscopica.

GESTIONE DI UN CVC

Più un catetere viene trattato con accuratezza meno si espone il paziente a complicanze dipendenti dal catetere.

Una buona disinfezione della cute è sicuramente una tappa fondamentale. E' importante che l'emergenza cutanea del CVC sia adeguatamente protetta da una garza semipermeabile che dovrà essere cambiata a giorni alterni. L'asepsi dovrà essere rispettata durante la preparazione delle miscele nutrizionali sia durante la loro somministrazione. Malgrado sia possibile che in una miscela possa svilupparsi la crescita di batteri e miceti, è più frequente che un'infezione possa essere causata da manipolazioni errate del CVC o delle giunzioni deflussore/CVC. L'eparinizzazione di un CVC consente di mantenere pervio il catetere chiuso, procedura che va effettuata sempre alla chiusura del catetere dopo averlo utilizzato, e comunque tutti i giorni se si nota presenza di sangue all'interno del catetere e a giorni alterni o ogni 3-4 giorni se il catetere non è utilizzato. Non esiste una concordanza su una dose ottimale di eparina; sono utilizzate, usualmente, dosi di 200-300 (600) U totali nel CVC con frequenza da giornaliera sino una volta la settimana. Per i bambini al di sotto dei 10 Kg la dose di eparina può essere calcolata proKg (10-20 U/Kg).

CONSIGLI UTILI PER LA GESTIONE DEL CVC A DOMICILIO

Istruire i genitori all'uso del CVC a domicilio attraverso la pratica diretta sotto la guida di personale sanitario esperto. I genitori devono essere istruiti sul fatto che qualora si verifichi una o più delle seguenti situazioni, debbono avvisare immediatamente il personale sanitario del Centro di riferimento:

- arrossamento della cute lungo il tragitto sottocutaneo del CVC;
- fuoriuscita di pus dal punto di emergenza del CVC;
- comparsa di febbre con brividi, specie se i sintomi sono insorti dopo il lavaggio del CVC.

Le procedure di medicazione e di lavaggio del CVC a domicilio dovrebbero essere effettuate nella fascia oraria di attività del day-hospital pediatrico, a garanzia della presenza in reparto del medico che potrà valutare eventuali complicanze e in situazioni dubbie decidere per controllare personalmente facendo accedere il bambino alla struttura ospedaliera.

E' consigliabile che la gestione domiciliare del CVC sia sempre eseguita dalla stessa persona, così da permettere al Centro referente di valutare costantemente la gestione ed eventualmente intervenire modificando comportamenti errati.

Bibliografia

1. Kline A.M. Pediatric catheter related bloodstream infections, latest strategies to decrease risk. AACN Clin Issues 2005 Apr Jun, 16,185/98

2. McLean T.W., Fisher C.J., Snively B.M.,

Chauvenet A.R. Central venous lines in children with lesser risk acute lymphoblastic leukemia, optimal type and timing of placement. J Clin Oncol 2005 May 1,23,3024/9

3. Fratino G, Molinari AC, Parodi S, Longo S, Saracco P, Castagnola E, Haupt R. Central venous catheter related complications in children with oncological/hematological diseases, an observation study of 418 devices. Ann Oncol 2005 Apr 16, 4, 648/54

Capitolo 30

Le tracheotomie e tracheostomie

P. Signoretti, M. Dòmini, G. Pelusi,
V. Domenichelli, M. Mordenti, S. Federici

La tracheostomia è una delle operazioni chirurgiche più antiche, ed è stata impiegata a lungo per il trattamento d'emergenza dell'ostruzione delle vie aeree superiori, e anche per il controllo delle secrezioni nei pazienti in condizioni gravi.

INDICAZIONI

Quando esiste la necessità di:
- superare un ostacolo respiratorio a livello delle vie aeree superiori,
- migliorare la performance respiratoria,
- assistere la respirazione per un tempo prolungato.

Le dispnee laringee nel bambino sono l'indicazione più frequente in età pediatrica alla tracheostomia seguite dalle lesioni congenite della trachea (Tabelle 1,2.30).

Tabella 1.31. *Indicazioni alla tracheotomia*

1. Ostruzione delle vie aeree,
   - ℵ Anomale congenite (stenosi subglottiche),
   - ℵ Infezioni acute (epiglottiti, laringotracheobronchiti acute)
   - ℵ Ostruzione funzionale (lesione ricorrenziale, tumori, trauma tracheale, compressione estrinseca),
2. Supporto respiratorio a lungo termine, dopo chirurgia cardiaca o in corso di patologie polmonari o distrofia toracica,
3. Clearance delle secrezione tracheo-bronciali,
4. Come procedura preliminare ad interventi sul faringe o ponte temporo-mandibolare.

LESIONI CONGENITE

Le lesioni congenite della trachea sono rare, esse spesso si associano ad altre anomalie su base malformativa interessanti vari apparati (cardiocircolatorio, genito-urinario e gastro-intestinale) definendo sindromi complesse.

Tabella 2.30. *Lesioni congenite della trachea.*

Fistole esofago-tracheali
Diaframma a membrana
Agenesia della trachea
Stenosi tracheali intrinseche
Stenosi tracheali estrinseche
Tracheo-broncomegalia (S. di Mounier-Khun)
Tracheomalacia
Tracheo-broncomalacia

Le ***fistole esofagotracheali*** sono le malformazioni congenite della trachea di più frequente riscontro (vedi capitolo..).

I ***diaframmi a membrana*** della trachea ap-

paiono come sottili setti fibrosi determinanti ostruzioni totali o parziali del lume dell'organo. Essi si localizzano soprattutto a livello sottocricoideo e talvolta si associano a diaframmi laringei del tutto simili. L'insorgenza di un quadro di insufficienza respiratoria acuta nel neonato deve far pensare a questa affezione. L'esecuzione di una fibroendoscopia permette l'identificazione della lesione e il suo trattamento con semplice divulsione. In casi selezionati la disostruzione della via aerea può essere anche ottenuta utilizzando il laser per via broncoscopica.

L'***agenesia della trachea*** è caratterizzata dalla totale mancanza della via aerea della laringe alla carena. Tale lesione spesso associata ad altre anomalie congenite, è estremamente rara e risulta incompatibile con la vita.

Le ***stenosi intrinseche*** della trachea vengono solitamente distinte in tre tipi: 1) l'*ipoplasia generalizzata*, in cui la trachea dal bordo inferiore della cartilagine cricoide alla carena ha calibro francamente ridotto (1-3 mmnel neonato); 2) la *stenosi ad imbuto*, caratterizzata da una progressiva riduzione del calibro del terzo inferiore della trachea e 3) le *stenosi segmentarie* della trachea, di lunghezza e localizzazione alquanto variabile.

Tali lesioni stenotiche di tipo congenito sono spesso imputabili alla presenza di anelli cartilaginei anomali che invece di essere conformati a C sono circolari.

La maggior parte delle stenosi congenite si manifesta con una sintomatologia ostruttiva tracheale. Il neonato presenta dispnea con cianosi e sibili respiratori che possono tramutarsi in stridor in corso di crisi ostruttive scatenate da piccole raccolte di muco a livello della lesione. Frequenti sono le infezioni respiratorie ricorrenti. Le indagini strumentali si limitano alla semplice radiografia del torace, alla fluoroscopia e alla broncoscopia. Nella maggior parte dei casi il trattamento è chirurgico in quanto la terapia endoscopica dilatante si è dimostrata inefficace. L'intervento dovrebbe essere rinviato fino a quando il bambino non si è sviluppato completamente in quanto con la crescita si assiste all'aumento delle dimensioni della trachea e di conseguenza ad una riduzione dell'importanza della stenosi. Nell'attesa dell'intervento è necessario eseguire periodiche dilatazioni broncoscopiche della lesione e talvolta confezionare una tracheostomia. Questa deve essere eseguita nel punto di maggiore stenosi per evitare di danneggiare un tratto di trachea sano che in futuro potrebbe risultare indispensabile alla ricostruzione.

Le ***stenosi estrinseche*** sono generalmente secondarie a compressione della trachea da parte di vasi anomali quali un doppio arco aortico, una arteria polmonare sinistra che origina dalla destra (arteria polmonare a fionda) o una arteria anonima che origina dall'arco dell'aorta più a sinistra del solito.

La ***tracheo-broncomegalia*** consiste nell'abnorme dilatazione del lume tracheale e dei grossi bronchi secondaria ad atrofia primitiva del tessuto elastico e muscolare parietale. Conosciuta anche con l'eponimo di sindrome di Mounier-Kuhn, essa è caratterizzata clinicamente da episodi broncopneumonici ricorrenti che a lungo andare portano all'insufficienza respiratoria e al decesso.

La ***tracheomalacia e la tracheo-broncomalacia*** sono lesioni congenite in cui il lume tracheale è di diametro normale ma si collassa durante la respirazione per un deficit della struttura cartilaginea. Relativamente frequente è l'associazione con la fistola tracheo-esofagea.

LESIONI ACQUISITE

Infiammatorie. Laringotracheiti virali, batteriche o tracheiti membranose e le epiglottiti sono condizioni infiammatorie che possono richiedere una tracheostomia. Un processo infiammatorio acuto delle vie aeree può progressivamente e rapidamente richiedere una tracheostomia in emergenza.

Fortunatamente molti dei processi infiammatori sono controllati dalla terapia antibiotica e supporto respiratorio senza necessità di

intervenire chirurgicamente. Il trattamento comprende ossigenoterapia con umidificazione. L'intubazione endotracheale è ben tollerata nelle epiglottiti e usualmente non è causa di danni futuri.

Lesioni intrinseche. Molti danni laringotracheali intrinseci sono iatrogeni, da inappropriata introduzione di un tubo endotracheale. Tumori benigni, come un emangioma o un linfangioma sub-epiglottideo, che hanno necessitato di un trattamento endoscopico possono aver causato lesioni alla laringe e necessitare di una tracheostomia preliminare.

L'inalazione di gas tossici può produrre danni acuti con infiammazione, edema e necrosi, tale da richiedere una tracheostomia precoce.

Traumi diretti tracheali possono avvenire in corso di incidenti stradali in auto o cadute in bicicletta e causare ematomi e lacerazioni della trachea con provvedimenti chirurgici d'urgenza.

TECNICHE CHIRURGICHE

TRACHEOTOMIA/TRACHEOSTOMIA

L'intervento si esegue in anestesia generale. In eccezionali circostanze la preliminare intubazione tracheale può essere impossibile, quindi si procederà in anestesia locale utilizzando lidocaina (1%) con adrenalina (1:200.000) se necessaria.

Il paziente viene posto con il collo iperesteso (Fig. 1.30), la parte occipitale del corpo appoggia su un'anello di silicone.

L'incisione cutanea, preferibilmente trasversale, deve avvenire in un'area triangolare che ha per apice il manumbrio sternale, per base superiore il margine inferiore della cricoide e per i lati i margini mediali dei muscoli sternocleidomastoidei (Fig. 2.30).

La sede di apertura tracheale è dettata in primo luogo dal tempo di esecuzione:

- in condizioni di emergenza -> spazio cricotracheale/spazio cricotiroideo,
- in condizioni di elezione -> sede ottimale tra il 2°-4° anello.

L'istmo della tiroide, in condizioni normali, viene sezionato sia per il rischio emorragico, correlato al decubito della concavità della cannula nel post-operatorio; sia per un'eventuale ostacolo, al riposizionamento d'urgenza di una cannula tracheale accidentalmente dislocatasi.

Nella tracheotomia semplice, non essendoci abboccamenti cute-trachea, è necessario che l'incisione tracheale sia lineare (verticale), tale da alterare il meno possibile la parete tracheale.

La tracheotomia nel bambino viene eseguita con un'incisione verticale mediana sezionando due o più anelli, due fili di trazione vengono fissati ai bordi dell'incisione in modo da dilatare l'apertura tracheale e permettere l'in-

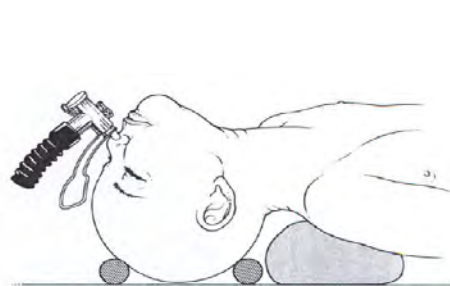



Figura 1.30. *Posizione a collo iperesteso con spalle sollevate.*

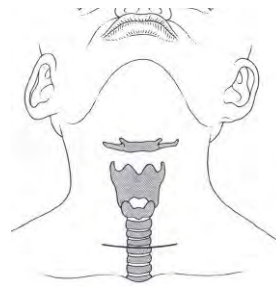



Figura 2.30. *Incisione trasversale sul collo, a livello del 3° anello tracheale..*

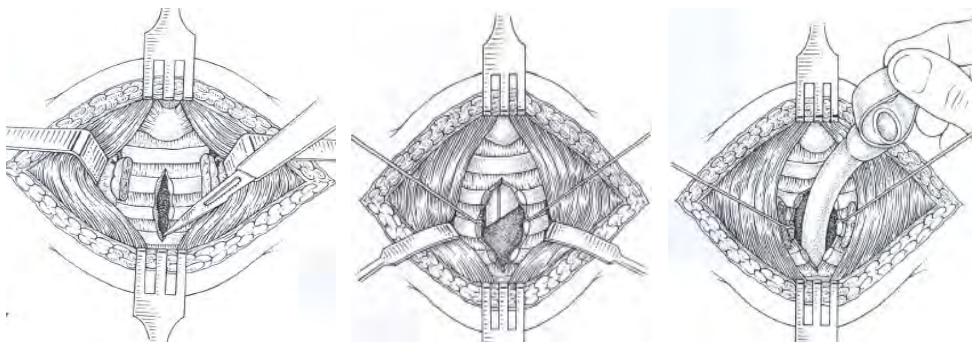



Figura 3a,b,c.30. *a,Incisione tracheale dopo sezione dell'istmo della tiroide del 2° - 3° anello tracheale; b,trazione dei bordi tracheali; c, estrazione del tubo endotracheale e introduzione della cannula. .*

troduzione della cannula previa retrazione e rimozione del tubo endotracheale.

La tracheostomia può essere distinta in:

1. *stomia parziale* (abboccamento cute/trachea settoriale),
2. *stomia completa* (sutura cute/trachea totale),
3. *stomia totale* (stomia sezionata trasversalmente LT),
4. *stomia parziale inferiore* (di elezione a proteggere il mediastino).

COMPLICANZE DELLA TRACHEOTOMIA

Le complicanze della tracheotomia possono essere intra-operatorie oppure post-operatorie (precoci o tardive).

Le *complicanze intraoperatorie* possono essere:

- emorragia,
- lesioni alle strutture anatomiche contigue (esofago, nervo ricorrente, cupola pleurica),
- turbe del ritmo, arresto cardiorespiratorio.

Le *complicanze post-operatorie precoci* possono essere:

- emorragia,
- pneumotorace, pneumomediastino.
- ostruzione della cannula,
- dislocazione della cannula,
- enfisema sottocutaneo,
- disfagia.

Figura 4.30*. Linfangioma gigante sottomentoniero con macroclossia, è stata eseguita tracheostomia*

Tabella 2.30. *Dispnee laringee nel bambino*

A) Febbrili
B) Non febbrili

A - Dispenee febbrili
1) Caratteristiche
Mucosa lassa, contenuto cellulare estensibile;
facilità all'edema;
risposta reattiva con spasmo;
ipercapnia: ipersecrezione ghiadole mucipare;
dispnea inspiratoria, esito in bradicardia inspiratoria.
2) Diagnosi di gravità
Durata oltre 1 h, possibile evoluzione con arresto cardiocircolatorio;
aumento del "tirage" e "cornage";
comparsa di "colpi di testa inspiratori";
falso miglioramento per tachipnea superficiale inefficace nel bambino spossato;
ipercapnia: sudorazione, aumento P.A., tachicardia;
anossia ischemica, cianosi, agitazione, alterazione della coscienza;
pause respiratorie, bradicardia, apnea, arresto cardiaco.
3) Provvedimenti d'emergenza
Ossigenazione: a maschera, intubazione, tracheotomia.
4) Diagnosi etiologica
Neonato (congenite):
- stenosi laringee -atresia laringea;
- diastema laringeo posteriore;
- cisti laringee o iuxtralaringee;
- linfangiomi cervico-facciali.
- paralisi laringee unilaterali
- trauma ostetrico;
- sofferenza cerebrale perinatale;
- malformazioni cervicali o toraciche;
- esiti di chirurgia neonatale cervicale o toracica;
- paralisi laringee bilaterali
- idrocefalia;
- disgenesie nucleari centrali;
- mielomeningocele;
- laringite erpetica neonatale;
- stridore congenito laringeo essenziale (forma severa).
Lattante (meno di 6 mesi)
Emangioma sottoglottico: segni respiratori ostruttivi prima del 3° mese; associazione con angioma cutaneo cervico-facciale (trachea di solito libera). Aumento nelle prime settimane, involuzione spontanea sempre dopo il 1° anno.
Bambino (oltre i 6 mesi)
Laringite ipoglottica (febbrile): la più frequente fra le laringiti acute nel bambino, incidenza 1-3 aa, etiologia virale (mixovirus), inizio frequentemente notturno, bradipnea inspiratoria, "tirage", "cornage", tosse abbaiante, espirazione normale, febbre moderata, voce normale, possibile broncopatia infettiva temporanea, possibile necessità di intubazione. D.D. con c.e. endobronchiale.
Laringite difterica (febbrile): difficile diagnosi, vaccinazione incompleta, flussi migratori. Aspetto tossiemico, pallore, tachicardia, febbre (non elevata), modificazione della voce, tosse poi dispnea, trattamento urgente (sieroterapia specifica), possibile intubazione o tracheotomia.

Laringite morbillosa (febbrile): costante prima della vaccinazione, laringite spesso moderata, senza dispnea, sporadicamente laringite acuta prima dell'eruzione cutanea (segno di Koplick), laringite tardiva severa durante l'eruzione (edematosa o ulcerosa con esito in stenosi laringea).
Laringite stridula spasmodica (febbrile): in corso di rino-faringite banale, esordio notturno, parossistico, brutale con "tirage", "cornage" e tosse rauca, remissione sempre in meno d'1h, recidiva nella stessa notte o notti successive, evoluzione benigna, trattamento: cortico-terapia.
Laringite sovraglottica o epiglottite (febbrile): rara ma rischiosa, età media 3 aa, da Haemophilus Influenzae, rinofaringite e febbre elevata, "tirage" rapidamente drammatico, stato generale compromesso (pallore, angoscia, posizione seduta in avanti, bocca aperta, scolo di saliva, disfagia, voce "etoufeè", antibioticoterapia parenterale, corticoterapia inutile, intubazione o tracheotomia.
Laringo-tracheo-bronchite batterica (febbrile): rare, severe per necrosi mucosa con pseudomembrane sull'albero respiratorio, aspetto clinico tossinfettivo, dispnea inspiratoria, possibile shock settico, farmaco-resistenza compresa adrenalina, assistenza ventilatoria e intubazione.

B - Dispnee non febbrili

Corpi estranei laringei: dispnea inspiratoria e disfonia in pieno benessere, accesso acuto di tosse e soffocazione con intercalate apnee e cianosi, blocco laringeo con bradipnea inspiratoria fino all'asfissia. Disfagia e iperscialorrea associata in caso di voluminosi c.e. faringo-laringei, possibile complicazione pneumotorace o pneumomediastino.
Traumatismo laringeo e dispnea: raro nel bambino, da traumi stradale (cintura di sicurezza), possibilità di tracheotomia e chirurgia riparatrice.
Traumatismi laringei iatrogeni: stenosi laringea da intubazione laringo-tracheale impropria o prolungata, da tracheotomia o da estrazione forzata di c.e. in endoscopia o uso di un broncoscopio di diametro non adeguato.
Papillomatosi laringea: il più frequente tumore laringeo infantile, raro ma con evoluzione imprevedibile (complicazioni bronco-polmonari, degenerazione maligna), etiologia virale, predominanza maschile, incidenza dai 2 ai 4 aa., presenza di DNA virale di HPV 6-11, ignota la trasmissione, esordio con disfonia con voce ovattata o rauca senza modificazioni, richiede trattamento endoscopico e tracheotomia.

Le complicanze *post-operatorie tardive* possono essere:
- emorragia,
- stenosi tracheale,
- fistola tracheo-esofagea,
- ostruzione della cannula,
- dislocazione della cannula,
- infezioni,
- granulomi,
- fistola tracheo-cutanea,
- cheloidi.

GESTIONE DELLA TRACHEOSTOMIA

La tecnica di gestione della tracheostomia nel bambino segue gli stessi principi validi per l'adulto. La lunghezza della cannula deve essere adeguata per scongiurare incidenti come la decannulazione (evenienza piuttosto frequente e di facile risoluzione) e l'enfisema sottocutaneo, che rappresenta una grave complicanza iatrogena.

Le cannule tracheostomiche standard sono prive di ancoraggio pneumatico al fine di ridurre il rischio di lesioni da decubito e/o ipertrofia a carico della mucosa tracheale. Questa rischio è particolarmente evidente per le tracheostomie a lungo termine, ma non sono emersi dalla letteratura parametri precisi in base ai quali prevedere o meno l'uso di cannule cuffiate. L'unica indicazione esplicita alla cuffia è la necessità di una ventilazione ad alta

pressione, per evitare che vi sia una perdita di pressione verso l'esterno[7,8].

Per evitare che le cannule si deformino durante l'inserimento vengono utilizzati mandrini che vengono rimossi.

Bibliografia

1. Otherrsen HB Jr. Intubation injuries of the trachea in children: management and prevention. Ann Surg 169:601, 1979

2. Weber TR, Connors RH, Tracy TF Jr. Acquired tracheal stenosis in infants and children. J Thorac Cardiovasc Surg 102:29, 1991

3. Eerwin EA, Gerber ME, Cotton RT. Vascular compressio of the airway: indications for and result of surgical management. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 40:155, 1997

4. Stround RH, Friedman NR. An update on inflammatory disorders of the pediatric airway: epiglottitis, croup, and tracheitis. Am J Otolaryngol 22:268, 2001

5. Wang LY, Ung HY, Lee KS. Infantile subglottic hemangioma treated by intralesional steroid injection: report of one case. Acta Paediatr Taiwanica 44: 35, 2003

6. Smith M. Guidline title: Tracheostomy. Royal Alexandra Hospital, Head & Neck Directorate, Aug 2003

7. Speer M. Piani di assistenza in pediatria. Mc Graw Hill, Milano 1996

8. Benumof JL. Airway management. Principles and practice. Mosby, St Luis, 1996

Capitolo 31

L'esofagostomia cervicale

M. Dòmini, P. Signoretti, C. Spinelli, C. Germana

La esofagostomia cervicale non è un intervento che viene eseguito routinariamente dal chirurgo pediatra. Le indicazioni alla sua realizzazione sono in realtà poche, ma ben definite[1]. La prima indicazione è in genere l'atresia esofagea (AE) cosìddetta «long-gap», ovvero quei rari casi in cui la distanza tra i monconi esofagei prossimale e distale sia superiore ai 6 corpi vertebrali (questo avviene perlopiù nelle AE di I e II tipo, che rappresentano circa il 12-15% del totale delle AE).

Altre indicazioni sono poste da lesioni esofagee acquisite iatrogene e non: lesioni da ingestione di caustici con conseguente stenosi, anche estesa dell'esofago, perforazioni esofagee da corpi estranei, gravi esofagiti da reflusso gastro-esofageo e gravi esofagiti di Mallory-Weiss.

L'esecuzione di una esofagostomia è pressocché sempre prodromica ad una successiva sostituzione dell'esofago (generalmente con ansa colica) e andrebbe quindi presa in considerazione quando non vi sono più i presupposti per la conservazione dell'esofago nativo. Inoltre, per consentire l'alimentazione del soggetto esofagostomizzato va di regola consensualmente eseguita una gastrostomia.

TECNICA CHIRURGICA

Il paziente viene posto sul tavolo operatorio in posizione supina, con «spezzatura» mediante telino arrotolato sotto le spalle per estendere collo e testa ed esporre al meglio la regione cervicale e testa ruotata nel lato contrario allede della cervicostomia. L'intervento viene eseguito in anestesia generale con intubazione endotracheale, viene posizionato, fin dove è possibile, in esofago un sondino nasogastrico di grosse dimensioni che sarà utile nel riconoscimento del viscere durante l'isolamento. L'esofagostomia può essere confezionata indifferentemente su ambo i lati del collo, ma in genere si preferisce sempre il lato sinistro, salvo diverse indicazioni da caso a caso.

L'incisione cutanea è circa un cm sopra la clavicola e parallela ad essa a livello del suo terzo medio. Inciso il sottocute ed il platisma, è spesso necessario legare e sezionare la vena giugulare esterna anteriore. Si accede alla loggia carotidea sezionando il capo clavicolare del muscolo sternocleidomastoideo. Il fascio vascolo-nervoso del collo (arteria carotide, vena giugulare interna e nervo vago) viene isolato in toto e trazionato lateralmente, esponendo così anteriormente la trachea, ricono-

C. Spinelli: Tumefazioni e malformazioni del collo in età pediatrica. Piccin eds Padova, 2006

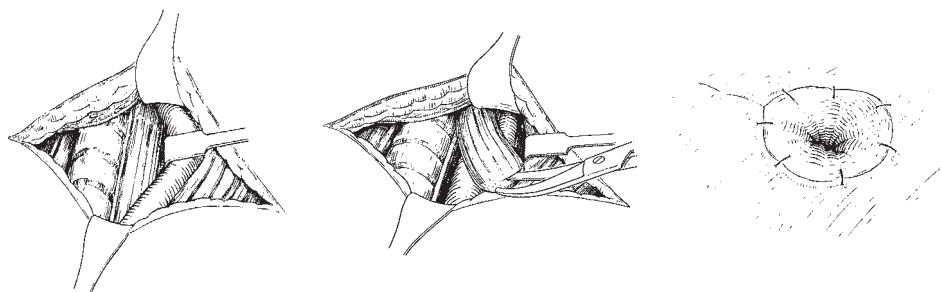



Figure 1 a, b, c.31*. Incisione trasversale laterocervicale sinistra; a) lateralizzazione del fascio vascolo-nervoso (a. carotide, v. giugulare interna, n. vago) ed esposizione dell'esofago, b) esteriorizzazione dell'esofago e c) sutura alla cute in materiale riassorbibile 6/0 vicryl.*

scibile per gli anelli cartilaginei, adeso alla cui parete posteriore si trova l'esofago. Importante in questa fase porre attenzione ad identificare il nervo laringeo ricorrente, che decorre nello spazio tra trachea ed esofago. Se vi sono dubbi sul viscere, l'esofago può essere riconosciuto facilmente facendo muovere il sondino naso-gastrico dall'anestesista e palpandolo all'interno del lume. Si separa quindi accuratamente per via smussa l'esofago dalla parete posteriore della trachea, proseguendo l'isolamento sino a cingerlo completamente con una fettuccia. Se l'isolamento viene condotto stando più vicino possibile alla parete esofagea, si riduce al minimo il rischio di lesione del ricorrente. In caso di atresia esofagea di I tipo il moncone esofageo superiore è corto e a fondo cieco, in altre condizioni invece (stenosi da caustici, perforazioni) si può estendere l'isolamento esofageo più distalmente in modo da ottenere una lunghezza tale confezionare la stomia alla cute senza tensione. Nelle atresie si esegue una tomia sul fondo esofageo, mentre nelle altre forme si seziona semplicemente il viscere. Il segmento esofageo viene quindi esteriorizzato attraverso l'incisione cutanea suturandolo a tutto spessore al margine laterale della cute con filo riassorbibile. Nell'esecuzione della stomia bisogna accertarsi che non vi sia eccessiva tensione e che questa sia sondabile facilmente con un sondino e che non presenti quindi angolature. Il resto dell'incisione viene normalmente suturato con filo riassorbibile.

GESTIONE DELLA STOMIA

L'esofagostomia viene inizialmente coperta con garza di connettivina e la si lascia aperta per farla drenare la saliva. La cute immediatamente circostante può andare incontro successivamente ad arrossamenti e macerazione e si può cercare di proteggerla usando pomate protettive o posizionandovi sopra un foglio adesivo di tegaderm cui è stato eseguito un foro in corrispondenza della stomia.

In caso di neonato con atresia esofagea, come accennato, verrà eseguita consensualmente una gastrostomia per l'alimentazione, tuttavia si è rivelato di estrema importanza ai fini dell'apprendimento dei meccanismi della deglutizione e della suzione (Bianchi, comunicazione personale) avviare comunque l'alimentazione per os tramite biberon: il latte somministrato uscirà ovviamente tutto dalla stomia e non avrà dunque alcun significato di nutrimento ma il piccolo imparerà comunque ad alimentarsi per os come gli altri bimbi e non avrà i ritardi ed i gravi problemi di alimentazione di quelli trattati cercando a tutti i costi la

conservazione dell'esofago nativo.

Il trattamento "storico" dell'AE cosiddetta «long-gap» - in genere propria delle forme senza fistola tracheo-esofagea - è stato sempre quello della sostituzione esofagea intorno all'anno di età, preceduta alla nascita dalla esofagostomia cervicale per il drenaggio della saliva e dalla gastrostomia per l'alimentazione. Tuttavia negli ultimi quindici anni l'orientamento è stato quello di cercare più possibile di preservare l'esofago nativo inseguendo l'anastomosi primaria tra i monconi esofagei quasi "ad ogni costo". Puri[2] dimostrò come i monconi esofagei tendessero a crescere, avvicinandosi l'un l'altro, nei primi 4-6 mesi di vita più di quanto l'accrescimento dei corpi vertebrali tendesse a farli allontanare. Di conseguenza ha preso sempre più piede il trattamento conservativo dell'esofago prossimale, senza cioè esecuzione di una esofagostomia che "condannerebbe" pressocché inevitabilmente il bimbo ad una successiva sostituzione esofagea. In questi casi la tasca esofagea prossimale viene tenuta pulita dalla saliva posizionandovi un particolare sondino (di Replogle) in aspirazione continua, evitando così i rischi dell'inalazione di saliva e della ab ingestis.

Il principio della conservazione del proprio esofago è certamente da sposare, tuttavia si è visto che le conseguenze e le possibili complicanze non sono poche. Oltre ai già citati rischi di polmonite ab ingestis (ridotti ma non azzerati dall'impiego del Replogle) vi è il fatto che il bimbo trascorre i primi 4-6 mesi di vita imparando che "deglutire fa male", ovvero che può provocare tosse e senso di soffocamento, dunque impara a sputare fuori la saliva e addirittura a svuotare il moncone esofageo quando si riempie, tanto che dopo un paio di mesi circa il Replogle diviene superfluo e può essere rimosso perché il lattante provvede da solo alla sua clearance esofagea. Tutto questo però porta a grossi problemi quando — una volta eseguita la sospirata anastomosi esofagea differita — il piccolo viene finalmente rialimentato per os. Praticamente si trova per la prima volta del latte in bocca e non sa letteralmente che farsene: ha imparato per mesi a sputare fuori la saliva e continua a farlo con il latte. Fargli riapprendere il significato della deglutizione e della suzione è processo lungo, sofferto ed esasperante, spesso vengono cercati e trovati espedienti da parte dei sanitari e dei genitori, con l'uso di particolari biberon (beccuccio a cucchiaio) e con interminabili sedute di alimentazione. A peggiorare la situazione vi è inoltre il reflusso gastro-esofageo che complica inevitabilmente l'esasperata trazione del moncone esofageo inferiore che è necessario fare per ottenere l'anastomosi, provocando dunque un'ernia iatale iatrogena e alterando così definitivamente i fisiologici meccanismi antireflusso della giunzione esofago-gastrica; il reflusso costituisce per questi bambini uno stimolo doloroso in più che spesso rende ancora più sofferta l'alimentazione per os. Così, per ovviare a questi inconvenienti cercando di conservare comunque l'esofago, è stata proposta un'esofagostomia cervicale laterale[3], di modo da consentire il drenaggio di saliva ed eventualmente anche liquidi somministrati per os, senza però che questo venga abboccare terminalmente l'esofago alla cute.

Anche per quanto riguarda i casi - sporadici - di perforazione esofagea, la tendenza degli ultimi anni è di cercare di conservare per quanto possibile l'esofago[4], riducendo a casi selezionati il ricorso all'esofagostomia.

Come visto, il confezionamento di una esofagostomia cervicale è una pratica chirurgica che si cerca sempre più di evitare, poiché presuppone una successiva sostituzione esofagea. Ciònondimeno rimane una manovra che deve essere nel bagaglio culturale di un chirurgo pediatra e che dunque è necessario conoscere.

Bibliografia

1.Spitz L. Cervical esophagostomy:In: Rob & Smith's «Operative Surgery» - Spitz L., Coran A.: "Pediatric Surgery". Chapman & Hall Medical, London, 124-123, 1995.

2.Puri P, Blake N, O'Donnell B, Guiney EJ.Delayed

primary anastomosis following spontaneous growth of esophageal segments in esophageal atresia. J. Pediatr. Surg. Apr;16(2):180-3, 1981.

3. Aloisi AS, de Freitas S Jr, Colombo AC, Amalfi R, Sbragia-Neto L, Bustorff-Silva JM. Lateral esophagostomy: an alternative in the initial management of long gap esophageal atresia without fistula. J Pediatr Surg. Dec; 35(12):1827-9, 2000

4. V. Martinez, S. Rivas, F. Hernàndez, LF. Avila, L. Lassaletta, J. Murcia, P. Olivares, A. Queizàn, A. Fernandez, M. Lopez-Santamaria, J.A. TovarAggressive Conservative Treatment of Esophageal Perforations in Children. J. Pediatr. Surg. 38, pp. 685-689, 2003.

Sigle

AbTRG: anticorpi anti-tireoglobulina
AbTPO: anticorpi -antiperossidasi
ACTH: ormone adrenocorticotropo
AE: atresia esofagea
AFP: alfa-fetoproteina
AIEOP: Associazione Italiana Ematologia Oncologica Pediatrica
ARTN: artemina
ASA: American Society of Anesthesiology
ATI: arteria tiroidea inferiore
ATS: arteria tiroidea superiore

BFGF: Basic Fibroblast Growth Factor

CCSG: Cancer Study Group System
CDT:carcinoma differenziato della tiroide
CEA: antigene carcinoembrionale
CI: indice cardiaco
CMV: citomegalovirus
CMT: carcinoma midollare della tiroide
CPK: creatin-fosfochinasi
CVC: catetere venoso centrale

EC: cellule enterocromaffini
EBV: virus di Ebstein Barr
EORTC: organizzazione europea per la ricerca e cura del cancro

FDG: fluoro-deossi-glucosio
FEO: feocromocitoma
FMTC: carcinoma midollare familiare
FNAB: aspirazione con ago sottile
FOV: Field of View
FT: Free tiroxin
FTE: fistola tracheo-esofagea
FSH: ormone follicolostimolant

G: Gauge
GC: gittata cardiaca
GN: ganglioneuroma
GNBL: ganglioneuroblastoma

HAS: acido ialuronico sintetasi
HBME: Human Bone Marrow Endothelial

I: iodio
INSS: International Neuroblastoma Staging System
IPN: ipertiroidismo neonatale
IPT: ipertiroidismo

LAL:Leucemia linfatica acuta
LES: Lupus eritematoso Sistemico
LLDH: lattico deidrogenasi
LNH: linfoma non-Hodgkin
LSc: laparoscopia

GDNF: Glial cell line-derived Neutrophic Factor

MAV: malformazioni artero-venose
MEN: Multiple Endocrine Neoplasia
MIBG: meta-iodio-benzil-guanidina
MIP: paratiroidectomia mini-invasiva

NAP test: test colturale alla niacina
NBL: neuroblastoma
NICH: Non Involuting Congenital Hemangioma
NLI: nervo laringeo inferiore
NLS: nervo laringeo superiore
NPT: nutrizione parenterale totale
NR: nervo ricorrente
NRTN: neurturina

OMS: Oganizzazione Mondiale della Sanità
OPS: Objective Pain Scale

PA: pressione arteriosa sistemica
PaCO2: pressione parziale arteriosa dell'anidride carbonica
PAD: pressione arteriosa diastolica
PAO2: pressione alveolare dell'ossigeno
PaO2: pressione parziale arteriosa dell'ossigeno
PAP: pressione arteriosa polmonare
PAS: pressione arteriosa sistolica
PCR: proteina C reattiva
PET: Tomografia ad Emissione di Positroni
PHACE: associazione emangiomi, anomale vascolari e encefaliche
PIP: pseudoipoparatiroidismo
PIPP: premature infant pain profile
PLAG: pleomorphic adenoma gene
PGE: prostaglandine
POG: Pediatric Oncology Group
PPD: intradermo reazione di Mantoux
PPNET: Tumore neuroectodermico primitivo
PSPN: persefina
PTC: carcinoma papillare della tiroide
PTH:: ormone paratiroideo
PVC: pressione venosa centrale
PVR: resistenze polmonari

RET: REaaranged during Transfection
RM: risonanza magnetica
RICH: Rapidly Involuting Congenital Hemangioma
ROLL: radio-localizzazione di lesioni occulte

SaO2: saturazione arteriosa dell'ossigeno
SCM: muscolo sternocleidomastoideo
SI: indice sistolico
SUV: standardized uptake value
SV: volume sistolico

Tc: tecnezio
TC: tomografia computerizzata
TCL: tiroidite cronica linfocitaria
TCR: T Cell Receptor
TdT: terminal desossinucleotidil transferasi
TIVA: anestesia totalmente endovenosa
Tl: tallio
TG: tireoglobulina
TNM: classificazione tumori
TNT: tiroidectomia "near" total
Trab: Thyroid receptor antibodies
TSH: ormone tireostimolante
TT: tiroidectomia totale

US: ultrasonografia

VEGF: vascular endothelial growth factor
VES: velocità di eritrosedimentazione
VIP: ormone vasoattivo intestinale

WHO: World Healt Organization

Indice analitico

Finito di stampare nel maggio 2006
per i tipi delle Arti Grafiche Editoriali Srl. Urbino